

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juin 2007

- Spécialités examinées dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer en application de l'article R 163-21 du code de la Sécurité Sociale.

EBIXA 10 mg, comprimés pelliculés
Boîte de 56 comprimés : CIP : 359 553-1
Boîte de 100 comprimés : CIP : 564 933-7

EBIXA 10 mg/g, solution buvable en gouttes
Flacon de 50 g : CIP : 359 556-0

Laboratoire LUNDBECK

Mémantine chlorhydrate

Liste I
Médicaments soumis à prescription médicale restreinte :
- prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.
- médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM (procédure européenne centralisée) : **15 mai 2002**.
Date des derniers Rectificatifs AMM : 15 novembre 2005 et **27 avril 2006**

Remboursement SSoc : 65% (B/56 et sol buv)
Agrées aux Collectivités (toutes présentations).

Remarque : Cet avis de réévaluation ne concerne que les indications de la mémantine (EBIXA) dans le traitement des formes **modérément sévères à sévères** de la maladie d'Alzheimer.
Un avis spécifique dans le traitement des formes modérées (extension d'indication) a été rendu par la Commission de la transparence le 20 juin 2007.

Direction de l'évaluation des Actes et Produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mémantine (chlorhydrate)

1.2. Indications

Traitement des patients atteints d'une forme **modérée** à **sévère** de la maladie d'Alzheimer.

1.3. Posologie

Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient.

Adultes : **La dose quotidienne maximale est de 20 mg**. Pour réduire le risque d'effets secondaires, la dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des 3 premières semaines en procédant comme suit :

- **le traitement doit débuter à 5 mg par jour** (un demi-comprimé le matin ou 10 gouttes) durant la première semaine.
- la deuxième semaine, la dose passe à 10 mg par jour (un demi-comprimé ou 10 gouttes deux fois par jour)
- la troisième semaine, une dose de 15 mg par jour est recommandée (un comprimé ou 20 gouttes le matin, et un demi-comprimé ou 10 gouttes l'après-midi).

A partir de la 4ème semaine, le traitement peut être poursuivi à la dose d'entretien recommandée, soit 20 mg par jour (un comprimé ou 20 gouttes deux fois par jour).

Personnes âgées : sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (10 mg deux fois par jour) comme décrit ci-dessus.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans : la sécurité et l'efficacité de la mémantine chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été démontrées.

Insuffisance rénale :

- patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement insuffisante (taux sérique de créatinine jusqu'à 130 µmol/l maximum) : aucune réduction de dose nécessaire
- patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60 ml/min/1,73m^2) : réduction de la dose à 10 mg par jour.
- patients ayant une insuffisance rénale sévère : aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique : il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez des patients ayant une insuffisance hépatique.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

N : Système nerveux
N06 : Psychoanaleptiques
N06D : Médicaments contre la démence
N06DX: Autres anti-démentiels
N06DX01 Mémantine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Dans les formes modérées à sévères de la maladie : néant.

La mémantine (EBIXA) est un antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate ce qui la distingue par son mécanisme d'action des médicaments à effet anti-cholinestérasique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (médicaments « anti-cholinestérasiques ») indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans les formes **légères** à **modérément sévères** :

  - donépézil (ARICEPT)
  - galantamine (REMINYL et REMINYL LP)
  - rivastigmine (EXELON)

- dans les formes **sévères** de la maladie : néant.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une recherche documentaire a été effectuée par la HAS

I – Sources interrogées
- Cochrane Library
- National guideline clearinghouse
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA)
- Sites des agences d'évaluation
- Bases de données bibliographiques Medline, Embase, Pascal.

II – Stratégie de recherche
Les recommandations et rapports d'évaluation sur les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer publiés depuis 2000 ont été systématiquement recherchés.
Les méta-nalyses et les études contrôlées randomisées ont été recherchées depuis janvier 2000 à l'aide des mots-clés suivants :

(Memantine[MeSH] OR Memantine[Title] OR Ebixa[Title]) AND Alzheimer Disease[MeSH]
AND
(Meta-Analysis[MeSH] OR Meta-Analysis[Publication Type] OR Meta Analysis[Title] OR Systematic Review[Title] OR Randomized Controlled Trials[MeSH] OR Randomized Controlled Trial[Publication Type] OR Randomized[Title/Abstract]).

3.1 Rappel des données d'efficacité déjà évaluées par la Commission dans les formes modérément sévères à sévères de la maladie

Lors du premier examen d'EBIXA par la Commission de la transparence (Avis du 4 décembre 2002), la démonstration de l'efficacité était basée sur les résultats de deux études (études **9403 et 9605**) ayant comparé 10 à 20 mg/j de mémantine à un placebo essentiellement chez des patients ayant une forme sévère de la maladie. L'une de ces études a concerné des patients en institution (étude MRZ 9403), l'autre des patients ambulatoires (étude pivot 9605).

3.1.1. Etude **MRZ 9403/Winblad 1999**

Méthodologie : étude réalisée chez 167 patients institutionnalisés âgés de 60 à 80 ans, ayant une démence à un stade sévère (score MMSE[1] < 10, scores CGI-S[2] et score GDS[3] compris entre 5 et 7), de type Alzheimer ou de type vasculaire. La mémantine a été administrée à la posologie de 10 mg/jour. La durée de l'étude a été de 3 mois (dont 1 semaine de titration). Une analyse ne portant que sur les patients ayant une démence de type Alzheimer a été sollicitée par le CSP. Soit 79 patients.

Les critères principaux d'efficacité ont été une amélioration clinique globale (CGI-C, Clinical Global Impression of Change, de 1 à 7) associée à un changement du fonctionnement global apprécié par le sous score de la dépendance aux soins de l'échelle BGP (23 items, score de 0 à 46). L'évaluation cognitive (par le sous score de l'échelle BGP, items 10 à 14) et une analyse selon la réponse[4] au traitement ont été des critères secondaires.

---

1 MMSE : Mini Mental State Examination. Score variant de 0 (patient très atteint) à 30 (patient normal).
2 CGI-S : Score Clinical Global Impression of Severity Score CGI-S de 1 (très forte amélioration) à 7 (dégradation majeure).score de 4 correspondant à un état stable.
3 GDS : Score Global Deterioration Scale. Score GDS de 1 (normal) à 7 (atteinte cognitive très sévère).
4 Ont été considérés comme répondeurs les patients ayant un score CGI-C compris entre 1 et 3 et associée à une amélioration de plus de 15% de la dépendance aux soins (sous-échelle BGP).

Résultats

Résultats de l'analyse LOCF :

	PLACEBO (n= 38)	EBIXA 10mg/jour (n= 41)	p
Evaluation globale (score CGI-C)	3,47	3,15	0,002
Evaluation de la dépendance aux soins (BGP)	-2,79	-5,76	0,003
Evaluation cognitive (BGP)	-1,03	-2	0,007
Patients répondeurs	32% (12/38)	61% (25/41)	0,003

Commentaires

Cette étude de courte durée n'a concerné qu'un nombre limité de patients. Les différences observées en faveur de la mémantine et en comparaison au placebo, ont été faibles.

3.1.2. Etude **9605/Reisberg *et al*., 2003 (1)**

Méthodologie : étude d'une durée de 28 semaines qui a comparé l'efficacité et la tolérance de 20 mg/j de mémantine en 2 prises quotidiennes à celles d'un placebo chez 252 patients ambulatoires de plus de 50 ans (âge moyen 76 ans, 33% d'hommes) ayant une maladie d'Alzheimer probable. Ces patients ont été inclus à un stade qualifié de modérément sévère à sévère, avec un score MMSE compris entre 3 et 14 au moment de l'inclusion, un score GDS compris entre 5 et 6 et une détérioration fonctionnelle évaluée par l'échelle FAST[5] (score supérieur à 6).

Les critères principaux d'efficacité ont été une évaluation globale (à l'aide du score de l'échelle CIBIC-plus[6] et une évaluation fonctionnelle des activités de la vie quotidienne (selon le score ADCS-ADLsev[7]).

Les critères secondaires ont été une évaluation de la cognition (par le score SIB variant de 0 à 100 et le score MMSE), des troubles neuropsychiatriques (par le score à l'échelle NPI (NeuroPsychiatric Inventory scale), à l'aide de scores des échelles pluridimensionnelles GDS et FAST, du temps de prise en charge pour l'aidant (analyse RUD Resource Utilisation in Dementia) et de l'entrée en institution.

Une analyse en fonction de la réponse au traitement a été faite, avec plusieurs définitions de répondeurs.

---

[5] Échelle FAST : **F**unctional **A**ssessment **St**aging. Le score varie de 1 (aucune difficulté) à 16 (patient incapable de tenir sa tête). Les niveaux intermédiaires correspondent à la possibilité de réaliser des activités de base : se laver, s'habiller, faire sa toilette, aller aux toilettes.

[6] Le score de l'échelle CIBIC-Plus (**C**linician's **I**nterview-**B**ased **I**mpression of **C**hange with caregiver input) varie de 1 (amélioration marquée) à 7 (aggravation marquée). Sont considérés comme non aggravés les patients dont le score est inférieur à 4.

[7] L'échelle ADCS-ADLsev (**A**lzheimer's **D**isease **C**ooperative **S**tudy-**A**ctivities of **D**aily **L**iving inventory modified for severe dementia) utilise 19 items de sévérité conduisant à un score de 54 (performances optimales)

Rappel des définitions des répondeurs

Répondeur	Définition
Répondeur 1	Patients ayant : ▪ Un score CIBIC-plus ≤ 4 à 28 semaines (patient non aggravé), **et** ▪ Variation du score ADCS-ADL entre l'état initial et la fin du traitement ≥ 0 (patient amélioré ou stable), **et** ; ▪ Variation du score SIB ≥ 0 entre l'état initial et la fin du traitement (patient amélioré ou stable) ;
Répondeur 2	Patients ayant : ▪ Un score CIBIC-plus ≤ 4 à 28 semaines (patient non aggravé), **et** ▪ Variation du score ADCS-ADL entre l'état initial et la fin du traitement ≥ 0 (patient amélioré ou stable), **ou** ▪ Variation du score SIB ≥ 0 entre l'état initial et la fin du traitement (patient amélioré ou stable) ;
Répondeur 3 (définis *a posteriori*)	Patients ayant : ▪ Un score CIBIC-plus ≤ 4 à 28 semaines (patient non aggravé), **et** ▪ Variation du score SIB ≥ 0 entre l'état initial et la fin du traitement (patient amélioré ou stable);

Résultats

Suivi des patients : 28% (71/252) des patients ont arrêté l'étude prématurément : 29 (23%) dans le groupe EBIXA et 42 (33%) dans le groupe placebo. Parmi eux, 35 pour cause d'effet indésirable.

- Résultats pour les critères principaux (analyse per protocole) à 28 semaines

	PLACEBO (n= 84)	EBIXA 20mg/jour (n= 97)	p
Score CIBIC-plus (score 1 à 7)	4,7	4,4	0,03
Patients ayant un score CIBIC-plus compris entre 1 et 3 (amélioration)	10 (8%)	19 (15%)	
Patients ayant un score CIBIC-plus compris entre 1 et 4 (amélioration ou stabilisation)	34 (27%)	57 (45%)	
Variation du score ADCS-ADLsev	-5,9	-2,5	0,003

- Résultats pour les critères secondaires d'efficacité

Une amélioration des scores des échelles SIB et FAST en faveur du groupe traité par mémantine par rapport au groupe placebo a été observée.

Résultats de l'analyse en fonction de la réponse au traitement

Répondeurs 1	6%	11%	NS
Répondeurs 2	**10%**	**29%**	**S**
Répondeurs 3	6%	21%	S

Pendant la durée de l'étude :
- Durée de l'assistance mensuelle : diminution significative de 45 heures par mois en faveur du groupe traité par mémantine par rapport au placebo (414 heures versus 456 heures)
- Entrées en institution : 1/126 patients dans le groupe mémantine versus 5/126 dans le groupe placebo.

Pour les autres critères secondaires (MMSE, GDS et NPI) : pas d'amélioration du groupe mémantine par rapport au groupe placebo mise en évidence.

En conclusion, la mémantine a contribué à une détérioration significativement plus faible des activités de la vie quotidienne et du déclin cognitif de ces patients. Les taux de réponse à 6 mois (amélioration ou stabilisation significative observée pour 29% des patients traités par mémantine versus 10% des patients traités par placebo) tendent à confirmer les résultats favorables

observés « en moyenne » sur les activités de la vie quotidienne et sur l'impression clinique globale. Très peu d'effets indésirables ont été rapportés.

Les données prises en compte ont été limitées (effectifs et durée d'étude faibles). L'effet spécifique lié au traitement (réponse au traitement diminué de la réponse au placebo) a varié de 5% (répondeur 1) à 19 % (répondeur 2) selon les critères de définition de la réponse au traitement. La quantité d'effet appréciée par la variation des scores des différentes échelles a été modeste sur la période de temps considérée.

Dans les formes modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, aucune donnée comparative versus un traitement de référence n'a été présentée.

3.2. Nouvelles données cliniques dans les formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer.

- Deux études cliniques ont comparé chez des patients ambulatoires la mémantine au placebo durant 24 semaines : étude **MD-02/Tariot *et al.,* 2004 (2)** en bithérapie avec le donépézil (un anticholinestérasique) et étude **MD-01.Cummings *et al*., 2006 (3)**

- Une **analyse poolée** (complétée d'une analyse en sous-groupe chez les patients avec des troubles du comportement) des trois études contrôlées et réalisées chez des patients ambulatoires 9605 (monothérapie), MD-01 et MD-02 (bithérapie).

- Une **méta-analyse récente** réalisée par le groupe Cochrane des études ayant évalué la mémantine chez les patients ayant une forme légère à sévère de la maladie d'Alzheimer (4).
(Note. Toutes les études citées ci-dessus ont été prises en compte dans la méta-analyse Cochrane).

- Une **étude observationnelle** sur l'utilisation d'EBIXA en situation réelle, réalisée par l'INSERM à la demande de la Direction Générale de la Santé est actuellement en cours. Les premiers résultats issus d'un rapport intermédiaire rédigé par l'INSERM sont présentés par le laboratoire (5).

Nota. Cette étude est prise en compte dans **l'annexe « Données d'utilisation »**.

Méthodologie des études cliniques disponibles

Etude	Niveau de MMSE à l'inclusion	Design	Nombre de patients randomisés	Principaux critères d'efficacité
Etudes cliniques de phase III dans les formes modérément sévères à sévères				
Etude clinique réalisée chez des patients vivant en institution				
9403	0-9	Randomisée vs placebo, double aveugle, multicentrique (monothérapie) 12 semaines	166 PBO : 84 MEM : 82	CGI-C BGP dépendance IADL
Etudes cliniques réalisées chez des patients ambulatoires				
9605	3-14	Randomisée vs placebo, double aveugle, multicentrique (monothérapie) 28 semaines	252 PBO : 126 MEM : 126	SIB CIBIC-plus $ADCS\text{-}ADL_{19}$ NPI
MD-01	5-14	Randomisée vs placebo, double aveugle, multicentrique (monothérapie) 24 semaines	350 PBO : 172 MEM : 178	SIB CIBIC-plus $ADCS\text{-}ADL_{19}$ NPI
MD-02	5-14	Randomisée vs placebo (patients traités par donépézil), double aveugle, multicentrique (bithérapie) 24 semaines	404 PBO : 201 MEM : 202	SIB CIBIC-plus $ADCS\text{-}ADL_{19}$ NPI

Résumé des études nouvelles comparatives randomisées contre placebo

3.2.1 Etude **MD-01**

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité et la tolérance de la mémantine à celles d'un placebo après 6 mois[8] de traitement chez des patients ambulatoires ayant une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer.

Méthodologie
Pour être inclus, les patients devaient avoir un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer, établi à partir des critères NINCDS-ADRDA, un score MMSE compris entre 5 et 14 et ne pas être traités par inhibiteur de l'acétylcholinestérase pendant la durée de l'étude.

A l'issue d'une période de pré-sélection de 1 à 2 semaines où chaque patient a reçu un placebo, deux groupes de traitement ont été constitués par tirage au sort : 178 patients ont été randomisés dans le groupe mémantine et 172 dans le groupe placebo. La période de titration pour atteindre la dose de 20 mg/j de mémantine a été de 1 mois.

Le critère principal d'efficacité a été défini par le changement entre l'inclusion et la fin de l'étude (6 mois) du score SIB (évaluation des troubles cognitifs) et du score ADCS-ADL (évaluation des capacités fonctionnelles).

Les évaluations globales (score CIBIC-plus, score BGP total et dimensions de dépendance aux soins et évaluation cognitive), des troubles du comportement (score NPI), des activités de la vie quotidienne (score FAST), du temps passé par les aidants (score RUD) à 6 mois ont été des critères d'efficacité secondaires.

Résultats après 6 mois (24 semaines) de traitement
Sur les 350 patients randomisés, 260 patients (soit 74,3%) ont terminé l'étude (73,3% dans le groupe placebo et 75,3% dans le groupe mémantine). La fréquence des arrêts d'étude a été comparable entre les deux groupes de traitement. Les arrêts d'étude ont été le plus souvent liés à la survenue d'un effet indésirable, rapporté chez 13,4% des patients du groupe placebo et chez 12,4% des patients du groupe mémantine. Le recours antérieur à un anticholinestérasique (donépézil, rivastigmine ou galantamine) avant l'inclusion était comparable dans les deux groupes de traitement ; il a concerné tous les patients avec une durée du traitement de l'ordre de 5 mois. La dose moyenne journalière de mémantine a été 17,8 mg.
- Dans le domaine cognitif : aucune différence n'a été mise en évidence entre les patients des deux groupes évalués comparativement pour l'évolution du score SIB.
- Retentissement fonctionnel évalué par le score ADCS-ADL : aucune différence n'a été mise en évidence entre les patients des deux groupes comparés.
- Evaluation des critères secondaires d'efficacité: évaluation globale par le score CIBIC-plus, scores NPI, BGP, FAST : aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement.

En conclusion, les résultats de l'étude MD-01 n'ont pas permis de mettre en évidence un bénéfice clinique de la mémantine par rapport au placebo dans les domaines cognitif (score SIB) et fonctionnel (score ADCS-ADL), après 6 mois de traitement chez ces patients.

[8] Note. Les patients ayant complété les 24 semaines ont eu la possibilité de poursuivre leur traitement dans une phase d'extension en ouvert, non comparative et optionnelle. Seuls les résultats des études comparatives et randomisées sont prises en compte pour l'analyse de l'efficacité.

3.2.2 **Etude MD-02,**

L'objectif de cette étude était, chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer déjà traités par 5 à 10 mg/j de donépézil depuis au moins 3 mois, de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association donépézil + mémantine à celles de l'association donépézil + placebo (2).

Méthodologie

Pour être inclus, les patients devaient avoir un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer établi à partir des critères NINCDS-ADRDA et être diagnostiqués à un stade modérément sévère à sévère de la maladie, avec un score MMSE compris entre 5 et 14. Ils devaient avoir été traités par donépézil (Aricept) au cours des 6 derniers mois, et à une dose stable (5-10 mg/jour) pendant les 3 mois précédents l'inclusion. La durée de l'évaluation a été de 24 semaines (6 mois). Les patients ayant complété les 24 semaines ont eu la possibilité de poursuivre leur traitement dans une phase d'extension non comparative en ouvert et optionnelle.

Les patients ont été randomisés à l'issue d'une période de pré-sélection d'une à deux semaines, pendant laquelle chaque patient a reçu un placebo. Deux groupes de traitement ont été constitués par randomisation : 202 patients dans le groupe traité par l'association mémantine/donépézil, 201 dans le groupe traité par placebo/donépézil. La période de titration pour atteindre la dose de 20 mg de mémantine par jour a été de 4 semaines.

Deux critères d'efficacité principaux ont été retenus : l'évolution entre l'inclusion et la fin de l'étude (24 semaines) du score SIB (cognition) et du score ADCS-ADL (retentissement fonctionnel). Les évaluations globale (score CIBIC-plus), des troubles du comportement (score NPI), des activités de la vie quotidienne (score FAST), du fonctionnement global (score BGP total et dimensions de dépendance aux soins et évaluation cognitive), du temps passé par les aidants (score RUD), à 6 mois, ont été des critères d'efficacité secondaires.

Résultats d'efficacité après 24 semaines de traitement

Sur les 403 patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, 322 (soit 79,9%) patients ont terminé l'étude (74,6% pour le groupe placebo/donépézil et 85,1% pour le groupe mémantine/donépézil ; p=0.01). Les arrêts d'étude ont été le plus souvent liés à la survenue d'un effet indésirable, rapporté chez 12,4% des patients du groupe placebo/donépézil et chez 7,4% des patients du groupe mémantine/donépézil. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables sur les critères de l'âge (dont 13% de sujets de plus de 85 ans), du sexe et du niveau de sévérité de la maladie d'Alzheimer (niveau de MMSE). Une différence a été observée sur les critères du poids et du score HIS. La durée moyenne du traitement a été 144 jours dans le groupe mémantine/donépézil et de 155 jours dans le groupe placebo/donépézil. Les patients ont reçu du donépézil pendant 2 ans en moyenne.

- Dans le domaine cognitif : une différence sur le score SIB de 3,4 points (score SIB variant de 0 à 100 points) a été mise en évidence en faveur de l'association (mémantine + donépézil) (analyses concordantes en LOCF et OC), p < 0,001.

La détérioration des activités de la vie quotidienne sur le score ADCS-ADL19 (score pouvant varier de 0 à 54) a été moindre sous donépézil + mémantine que sous donépézil + placebo (analyses concordantes en LOCF et OC) : -2,0 (0,50) versus – 3,4 (0,51), p = 0,03. La question de la pertinence clinique de cette différence (1,4 point sur une échelle à 54 points) se pose.

Résultat sur les scores SIB et ADCS-ADL (population ITT)

	Placebo/Donépézil		Mémantine/Donépézil		Différence moyenne **(moindres carrés)**	P
	N	Moyenne (σ)	N	Moyenne (σ)		
SIB						
Valeur à l'inclusion	197	79,8 (14,2)	198	77,8 (15,5)		
Evolution à S24 (LOCF)	196	**-2,5**	198	**-0,9**	**3,4**	<0,001
Evolution à S24 (OC)	153	-2,4	171	1,0	3,4	<0,001
ADCS-ADL						
Valeur à l'inclusion	197	36,2 (9,3)	198	35,9 (9,8)		
Evolution à S24 (LOCF)	197	**-3,4**	198	**-2,0**	**1,4**	0,028
Evolution à S24 (OC)	152	-3,3	172	-1,7	1,6	0,020

Critères secondaires de jugement:

- Score CIBIC-plus

La différence observée entre les deux groupes de traitement a été en faveur du groupe recevant les deux médicaments : score de 4,41 points (0,074) dans le groupe mémantine + donépézil à comparer à un score moyen de 4,66 points (0,075) dans le groupe placebo+donépézil, p=0,03 (résultats en OC et en LOCF concordants).

- Scores NPI, FAST et BGP

L'évaluation des troubles du comportement, mesurés par le score NPI a montré une différence significative en faveur des patients sous mémantine. Des résultats en faveur des patients sous mémantine ont été observés lors de l'évaluation du fonctionnement global mesuré par le score total BGP, notamment sur la dépendance aux soins chez ces patients ambulatoires.

Résultats sur les scores NPI, FAST et BGP (LOCF)

Scores	Placebo/Donépézil	Mémantine/ Donépézil	p
NPI	3,7	-0,1	0,002
FAST	0,4	0,4	0,990
BGP (total)	3,3	1,1	<0,001
BGP (dépendance aux soins)	2,3	0,8	0,001
BGP (cognitif)	0,5	0,2	0,035

Le taux d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables a été de 7,4% (15 patients) sous bithérapie et de 12,4% (25 patients) sous donépézil.

<u>En conclusion</u>, il s'agit de la première étude publiée randomisée ayant comparé l'intérêt de l'association de plusieurs médicaments dans la prise en charge des patients à un stade modérément sévère à sévère de la maladie.

Les résultats de cette étude ont mis en évidence une plus grande efficacité de l'association mémantine 20 mg/j + donépézil 10 mg/j que de la monothérapie par 10 mg/j de donépézil dans les domaines cognitif, global et fonctionnel chez des malades ambulatoires et à l'issue de 6 mois de traitement.
De nombreux critères d'efficacité ont été évalués (risque d'inflation du risque alpha). Les différences observées entre les deux groupes de patients ont une amplitude modeste : 3,4 points sur une échelle de 100 points pour la SIB par exemple. La durée d'évaluation a été limitée à 6 mois alors que la maladie évolue pendant plusieurs années.
La tolérance de cette association a été bonne durant cette période.

La question de la pertinence clinique d'une stratégie thérapeutique qui associerait ces deux médicaments (ou plus généralement un IAChE et la mémantine) se pose, tant du

point de vue réglementaire que de sa pertinence. Le RCP des médicaments n'aborde pas la question des associations.
Les résultats de cette étude, favorables à une bithérapie sont mis en avant par certains experts pour justifier sa prescription chez certains patients. La taille des effets observés a été modeste, malgré une action pharmacologique combinée des deux principes actifs.

Une seule étude (concluante) a été réalisée à ce stade de sévérité de la maladie ; une étude réalisée avec cette même association a été non concluante, mais chez des sujets à un stade de sévérité moindre. Une nouvelle étude clinique serait donc utile pour confirmer (ou non) l'intérêt de cette (nouvelle) option thérapeutique possiblement utile à certains patients et pour mesurer son impact clinique à plus long terme, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi.

3.2.3 **Analyse poolée des études 9605/Reisberg *et al.*, 2003 (1)**, **MD-01** et **MD-02/Tariot *et al.*, 2004 (2)**

Cette analyse a été prise en compte dans le cadre d'une méta-analyse réalisée par le groupe Cochrane, dont les résultats sont exposés dans la suite du document.

3.2.4 **Résultats de la méta-analyse Cochrane (4)**

METHODOLOGIE

Date de mise à jour : 22 février 2006

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de la mémantine chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire ou de démence mixte, quel que soit le stade d'évolution de la maladie.

Critères de jugement
Les critères d'efficacité ont porté sur l'impression clinique globale, l'évaluation des fonctions cognitives, l'évaluation fonctionnelle des activités de vie quotidienne, des troubles neuropsychiatriques, la qualité de vie, l'entrée en institution, l'impact pour les aidants (« carers »), les sorties d'essai et les événements indésirables.

Etudes retenues
L'effet de la mémantine chez les patients ayant une forme modérément sévère (« moderate ») à sévère (« severe ») de la maladie d'Alzheimer a été évalué à partir de la méta-analyse des études randomisées versus placebo, en groupes parallèles, en double aveugle de trois études cliniques : **9605/Reisberg *et al.*, 2003**, **MD-01** et **MD-02/Tariot *et al.*, 2004**.

RESULTATS

- Chez les patients ayant une forme modérément sévère (« moderate ») (MMSE ≤ 14) à sévère (« severe ») (MMSE>3) de la maladie d'Alzheimer, effets de 20 mg/j de mémantine en comparaison au placebo, après 24 à 28 semaines de traitement.

La durée et le choix similaire des critères principaux de jugement de ces trois études rendent méthodologiquement acceptables sa réalisation. Néanmoins, l'étude MD-02 a comparé les effets de l'association de la mémantine au placebo chez des patients recevant par ailleurs déjà du donépézil.

Deux des trois études retenues ont montré un effet de faible taille en faveur de la mémantine.

- Impression clinique globale (964 patients) : différence significative en faveur de la mémantine à partir du CIBIC-Plus de 0,28 points sur une échelle dont le score varie entre 0 et 7, IC95%[0,15 ; 0,41], p<0,0001.

- Effets sur la cognition (976 patients) : différence significative en faveur de la mémantine, avec une différence de 2,97 sur l'échelle SIB qui varie de 0 à 100 points, IC95% [1,68 ; 4,26], p<0,00001.

- Evaluation fonctionnelle des activités de la vie quotidienne mesurée (978 patients) : différence significative en faveur de la mémantine, avec une différence à l'ADCS-ADL19 de 1,27 points sur une échelle de 54 poins, IC95% [0,44 ; 2,09], p=0,003.

- Evaluation des troubles neuropsychiatriques (936 patients): différence significative en faveur de la mémantine de 2,76 points sur l'échelle NPI de 144 points, IC95% [0,88 ; 4,63], p=0,004.
La survenue d'une agitation considérée en tant qu'effet indésirable, a été moindre sous mémantine que sous placebo : 12% (58/506) versus 18% (88/499), OR : 0,6, IC95% [0,42 ; 0,86], p=0,005, soit une différence de 6%. Mais, il n'a pas été établi que les troubles de l'humeur ou du comportement déjà présents aient été réduits (ou supprimés) davantage sous mémantine que sous placebo.

La mémantine a été bien tolérée. Aucune différence significative n'a été observée entre les patients sous mémantine et chez ceux sous placebo pour le nombre de patients ayant eu au moins un effet indésirable.

Parmi les patients ambulatoires au moment de leur inclusion, 5/66 sous placebo et 1/84 sous mémantine ont du être admis dans une institution spécialisée.

Dans une étude (9605/Reisberg 2003), il est apparu que la durée des tâches accomplies par les aidants a été davantage réduite pour les patients traités par mémantine. (de l'ordre de 50 heures selon les analyses).

- L'effet de la mémantine chez les patients ayant une forme légère à sévère de la maladie d'Alzheimer et une démence vasculaire a aussi été évalué à l'aide d'une analyse poolée de 8 études randomisées versus placebo d'une durée de 6 mois : **9605/Reisberg *et al.,* 2003**, **MD-01** et **MD-02/Tariot *et al.,* 2004, 9202/Wilcock *et al.,* 2002, 9408/Orgogozo *et al.,* 2002, MD-10/Peskind *et al.,* 2004, MD-12, 99679 (Lundbeck)**. La mémantine a été plus efficace que le placebo sur les 4 critères d'efficacité suivants : impression clinique globale, cognition, retentissement fonctionnel sur les activités de la vie quotidienne, humeur et comportement.

DISCUSSION

Concernant la méthodologie
- Il n'est pas certain que le risque de base des patients relevant de la bithérapie soit comparable à celui des patients traités par monothérapie.
- Une hétérogénéité entre les études a été observée.

Concernant les résultats
- Selon l'analyse poolée des trois études retenues, 20 mg/j de mémantine a eu un effet supérieur à celui du placebo : sur la cognition, l'humeur, le comportement et la capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne. Ces effets apparaissent cliniquement détectables.
- la quantité d'effet mise en évidence peut-être qualifiée de faible à modeste (0,3 points au CIBIC-Plus, 3 points à la SIB, 2,8 points au NPI et 1,3 points à l'ADCS-ADL) en fonction des critères de jugement évalués. L'interprétation de ces résultats doit tenir compte du fait que les critères de jugement ont été nombreux et qu'il s'agit pour la plupart de critères composites.
- il y a environ 10% à 15% de patients répondeurs de plus dans le groupe traité par mémantine que dans le groupe recevant un placebo. Les résultats en faveur de la mémantine ont donc concerné un nombre limité des patients de ces études, sans que l'on sache les identifier avant traitement.

CONCLUSION

Des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine en comparaison au placebo ont été mis en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne). De plus, les patients sous mémantine ont été moins fréquemment agités que ceux sous placebo.
Il n'est pas possible de situer l'apport de la mémantine, en comparaison aux médicaments à effet anticholinestérasique, en l'absence d'étude comparative.
La quantité d'effet observée en comparaison au placebo est apparu faible à modeste dans les études cliniques contrôlées. La mémantine a été bien tolérée.

Selon les auteurs de la Cochrane, ces données justifient la prescription de 20 mg/j de mémantine uniquement chez les patients ayant un score MMSE < 15 (ce qui correspond aux stades modérément sévère à sévère de la maladie).

3.3. Données d'utilisation

Selon le rapport parlementaire de 2005 sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, moins d'un tiers des patients atteints de Maladie d'Alzheimer seraient traités par des médicaments spécifiques en France (6).
En 2006, selon les données Thalès, 29 240 patients, ayant consulté un médecin généraliste pour une Maladie d'Alzheimer, ont été traités par Ebixa.
En 2006, selon les données IMS, 264 000 prescriptions d'Ebixa ont été effectuées, dans 90.2% des cas par des médecins généralistes et 9.8% par des neuropsychiatres. Dans 61% des cas, les prescriptions ont été réalisées lors d'une visite à domicile et dans 39% des cas lors d'une consultation au cabinet du médecin. Ces prescriptions correspondaient dans 80.3% des cas à une maladie d'Alzheimer.

Une synthèse des données disponibles sur la prescription et l'utilisation des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer est présentée dans l'annexe « Données d'utilisation ».

3.4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables attendus avec la mémantine à une posologie comprise entre 10 et 20 mg/j sont des maux de tête, une somnolence, de la constipation et des vertiges. Dans les formes modérées, l'incidence de survenue des hallucinations a été plus faible chez les patients sous mémantine (0,8%) que chez ceux sous placebo (2,6%). Dans les formes sévères, il ne peut être exclu que la mémantine provoque ou aggrave des hallucinations (Cf. RCP).

Au vu des données cliniques limitées, le RCP d'EBIXA mentionne la nécessité d'une surveillance particulière chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque sévère ou une hypertension artérielle non contrôlée.

3.5. Conclusion

Chez les patients ayant une forme modérément sévère (MMSE $\leq$ 15) à sévère (MMSE $\geq$3) de la maladie d'Alzheimer, après 24 à 28 semaines de traitement, des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine à la posologie de 20 mg/j ont été mis en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne notamment), en comparaison au placebo. De plus, la fréquence de survenue d'une agitation nouvelle a été plus faible chez les patients traités par mémantine que chez ceux sous placebo.

La quantité d'effet observée en comparaison au placebo est apparue faible à modeste dans les études cliniques contrôlées chez ces patients. La mémantine a été bien tolérée.

Il n'est pas possible de situer l'apport de la mémantine, en comparaison aux médicaments à effet anticholinestérasique, en l'absence d'étude comparative aux stades modérément sévères. La mémantine (EBIXA) est aussi indiquée aux stades sévères de la maladie.

Il est possible que certains patients (non repérables avant traitement) tirent un bénéfice supplémentaire de l'association de la mémantine au donépézil en comparaison à un traitement par donépézil seul. La taille de l'effet est faible à modeste. Cette nouvelle option thérapeutique préconisée par certains experts (mais non validée formellement par l'AMM des deux médicaments) repose sur les résultats d'une seule étude clinique. Aucun bénéfice n'a été retiré par les patients inclus à un stade de sévérité moindre dans une autre étude comparative versus placebo (étude MD-12).

4 Recommandations de la Commission

4.1. Réévaluation du service médical rendu dans le traitement des formes modérément sévères à sévères :

4.1.1 Gravité de la pathologie

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables.

Elle est définie par l'association d'un syndrome démentiel et, à l'examen histologique du cerveau par l'existence de lésions cérébrales spécifiques (perte neuronale , présence de dégénérescences neuro-fibrillaires et de plaques amyloïdes). Le déficit neurochimique le mieux documenté est le déficit du système cholinergique (diminution de synthèse de l'acétylcholine et du nombre de neurones cholinergiques), mais d'autres systèmes de neurotransmetteurs sont également impliqués, notamment les systèmes monoaminergiques et glutamatergiques.

Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives: mémoire, langage et attention, fonctions visio-spatiales, fonctions exécutives d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches, conscience de soi et de son environnement, capacités gestuelles (ou praxies) et capacité à reconnaître les êtres vivants et les objets (ou gnosies). Ces troubles s'accompagnent d'un retentissement significatif sur les activités professionnelles et sociales du malade.

La maladie d'alzheimer est la cause principale des syndromes démentiels dont elle représente les 2/3 des cas.

L'évolution de la maladie est le plus souvent progressive, avec aggravation des troubles cognitifs, de la dépendance (perte d'autonomie du patient) vis à vis de tous les actes de la vie et des troubles du comportement de moins en moins supportables pour les familles (fugue, délire, hallucinations). Dans les autres formes de démence, l'évolution est en général moins longue, moins insidieuse, moins chronique. L'autonomie du patient est graduellement réduite selon le stade d'évolution de la maladie. Lorsque la perte d'autonomie devient complète, elle nécessite l'entrée en établissement spécialisé.

La médiane de survie des patients ayant une maladie d'Alzheimer est réduite ; elle a été estimée récemment à 5 ans (selon le rapport de l'OPEPS, 2005 (6)).

Près de 8 patients sur 10 vivent à domicile. L'impact sur les proches est alors aussi bien d'ordre psychologique (troubles du sommeil, dépression), que physique (surmortalité chez les aidants) et financier.
On estime que 70 % des conjoints et 49 % des enfants passent plus de 6 heures par jour à prendre en charge le malade (rapport OPEPS, 2005 (6)).

Cette évolution dure en moyenne 5 ans à 10 ans quand la maladie commence à moins de 70 ans, 3 à 4 ans quand elle débute après 80 ans.

Le diagnostic est principalement clinique (critères du NINCDS-ADRDA , critères du DSM-IV) et s'appuie sur des critères révélateurs d'un dysfonctionnement apprécié au terme d'un bilan neurologique, cognitif et comportemental. Quand le malade a recours au système de soins et quand le médecin considère qu'un bilan diagnostique est justifié, les procédures recommandées seraient relativement bien appliquées (7).

En revanche, dans l'étude des 3-Cités ((8), des dysfonctionnements importants sont apparus en cas d'absence de recours des malades au système de soins ou en cas de plainte au médecin quand celui-ci ne programme pas le bilan diagnostique. Le recours au médecin diminue nettement avec l'âge et le recours au spécialiste s'effondre après 80 ans passant de 55% à 19,7%. Selon ces résultats, 4 malades sur 5 après 80 ans n'ont pas accès aux procédures diagnostiques recommandées officiellement, soit parce qu'ils n'ont pas recours au système de soins, soit parce qu'ils se plaignent de troubles cognitifs sans que le médecin réalise de bilan diagnostique. Un sous-diagnostic est observé également dans d'autres pays (Finlande, Suède, Angleterre, Canada, Etats-Unis). Ces données ont été corroborées par la « Facing dementia survey », une enquête d'opinion réalisée par interview dans 6 pays européens, auprès de 618 aidants familiaux, de 96 malades, de 605 médecins généralistes, de 1 200 personnes de la population générale et 60 décideurs politiques, à l'initiative de Alzheimer International et des laboratoires PFIZER. Au total, non seulement il y aurait très peu de diagnostic de démence par excès, mais une démence sur deux seulement serait actuellement diagnostiquée et 1 cas sur 3 seulement au stade précoce. La maladie serait particulièrement ignorée dans la population des sujets de plus de 85 ans.
Le diagnostic à un stade très précoce, c'est-à-dire quand la maladie est peu apparente cliniquement avec des troubles cognitifs légers (mild cognitive impairment ou MCI) est du domaine de la recherche. Ce stade ne fait pas l'objet d'une définition consensuelle et ne justifie pas actuellement de dépistage.
En revanche, la détection ou repérage des malades au stade précoce quand la maladie est avérée (jusqu'à un MMS de 20, phase pouvant durer de 1 à 3 années) fait actuellement défaut.

On ne dispose pas en France d'un registre de population ou d'indicateurs de sécurité sanitaire fiable permettant de déterminer la prévalence et l'incidence des démences en France.
Ce nombre est estimé à partir d'études épidémiologiques. Il y aurait en France actuellement 860 000 personnes ayant une démence et 220 000 nouveaux cas par an dont les 2/3 auraient une maladie d'Alzheimer. La moitié des cas survient après 85 ans. Environ 335 000 personnes auraient actuellement une démence sévère avec environ 150 000 nouveaux cas de démence sévère chaque année. Il est possible que ces données sous-estiment la réalité. La maladie d'Alzheimer apparaît plus fréquente chez les femmes que les hommes.

4.1.2 Rapport efficacité /effets indésirables

Le rapport efficacité/effets indésirables de la mémantine est modeste.

La mémantine (EBIXA) agit sur les symptômes de la maladie. Elle n'a pas d'effet établi sur la progression de la maladie.

4.1.3 Alternatives à la prescription de la mémantine

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses dans les formes modérées à modérément sévères : les médicaments anticholinestérasiques (donépézil, galantamine et rivastigmine).
Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse dans les formes sévères de la maladie d'Alzheimer.

La prescription de psychotropes (antipsychotique, antidépresseur notamment) pour le traitement des troubles de l'humeur et du comportement se justifie chez certains patients.

La prescription des médicaments n'est qu'un des éléments de la stratégie de prise en charge des patients. Elle ne la résume pas. D'autres types d'interventions, non médicamenteuses, pourraient être utiles aux patients (ateliers mémoire, ergothérapie, art-thérapie, …). Leur objectif serait de stimuler les capacités restantes du patient en vue d'améliorer sa qualité de vie. Leur validation scientifique est à l'étude.

La prise en charge des patients nécessite une coordination avec les acteurs sociaux.
Soixante pour cent (60%) des personnes atteintes sont actuellement à la charge des familles. Le rôle des « aidants familiaux »[9] est essentiel dans la prise en charge des malades : ils contribuent notamment au soulagement et au réconfort des patients et au maintien dans leur cadre de vie habituel.

4.1.4 Place dans la stratégie thérapeutique

Les médicaments actuels (donépézil : ARICEPT) ; (galantamine : REMINYL) ; (rivastigmine : EXELON) ; (mémantine : EBIXA) ont une place dans la prise en charge des patients.

Ils participent comme outil thérapeutique à l'élaboration et à la mise en oeuvre d'une prise en charge globale du patient.
Les médicaments ont démontré un effet symptomatique sur certains symptômes cognitifs et non cognitifs de la maladie d'Alzheimer à court terme (6 mois dans la majorité des études).
Leur capacité à ralentir la progression de la maladie n'a pas été établie. Leur capacité à réduire ou à limiter la prescription des psychotropes, notamment des neuroleptiques n'est pas établi.

Dans les études cliniques, environ un tiers des patients tire un bénéfice du traitement par un IAChE ou par la mémantine. Mais ces patients ne sont pas repérables et la définition de la réponse n'est pas consensuelle.

Peu d'études cliniques ont comparé différentes stratégies thérapeutiques médicamenteuses et l'utilisation des médicaments est aujourd'hui largement empirique :
- dans les formes légères, modérées et modérément sévères de la maladie, une monothérapie par un IAChE (donépézil, galantamine ou rivastigmine) peut être envisagée en 1 ère intention. En cas d'intolérance à l'un des IAChEs, le remplacement par un autre IAChE peut être proposé.
Dans les formes modérées et modérément sévères, la mémantine peut représenter une alternative aux IAChEs chez certains patients. Aux stades modérées de la maladie, son efficacité est moins bien établie (cf. analyse des données cliniques) que celle des IAChEs et sa place est discutée par les experts. Selon plusieurs rapports d'évaluation technologique récents, l'utilisation de la mémantine n'est pas préconisée (9,10).

- dans les formes sévères de la maladie, seule la mémantine/EBIXA est actuellement indiquée en France. Néanmoins, selon certains experts, la poursuite d'un IAChE bien toléré est souhaitable.

L'association de la mémantine à un IAChE (bithérapie) peut aussi se discuter sachant que le bénéfice clinique attendu de la bithérapie est faible, que seule l'association de la mémantine à 10 mg/j de donépézil a été évaluée (dans une seule étude disponible dont la transposabilité est discutable) et que cette association ne s'est pas révélée être plus efficace qu'une monothérapie par donépézil chez des patients à un stade léger (mémantine hors AMM) ou modérée.

La question de l'arrêt des médicaments ne fait pas l'objet d'un consensus. Selon certains experts, un arrêt définitif est à discuter en cas d'intolérance aux médicaments ou chez les patients ayant atteint un stade très sévère de la maladie d'alzheimer. Les modalités d'arrêt ne font pas l'objet d'un consensus entre les experts.

4.1.5 Intérêt de Santé Publique Rendu dans les formes modérément sévères à sévères

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie d'Alzheimer est majeur compte tenu :
- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;

[9] A compter de janvier 2007, un congé de soutien familial d'une durée de 3 mois à 1 an sera accessible aux aidants exerçant une activité professionnelle.

- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des patients.

Dans la sous-population des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie, le fardeau est important.

L'amélioration de la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan maladie d'Alzheimer 2004-2007).

Les résultats des études disponibles sont convergents sur l'existence d'un bénéfice d'EBIXA notamment sur la cognition et sur le retentissement sur les activités quotidiennes par rapport au placebo. Néanmoins, l'impact rendu par EBIXA dans la vraie vie sur la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer car :

- la question de la transposabilité se pose dans la mesure où les effets d'EBIXA n'ont été évalués que dans le cadre de protocoles ayant sélectionné les patients sans co-morbidités, ne recevant pas de co-prescriptions notamment de psychotropes et dont la participation aux études était conditionnée par la présence d'un aidant.
- l'efficacité n'a pas été évaluée au long cours : la durée de la plupart des études est limitée à 6 mois alors que le traitement peut être prescrit pendant plusieurs années ;
- l'intérêt d'EBIXA est jugé sur des critères intermédiaires dont la corrélation avec des critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant ou la mortalité n'a pas été établie.

Par ailleurs, il n'est actuellement pas possible de repérer les patients répondeurs à ce traitement.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par EBIXA dans les formes modérément sévères à sévères ne peut être apprécié. Son intérêt de santé publique reste attendu.

En conclusion, malgré le rapport efficacité/effets indésirables modeste de ces médicaments, et compte tenu de la gravité de la maladie à traiter et du rôle structurant du médicament dans la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer, la Commission de transparence considère que le service médical rendu par les spécialités EBIXA dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer reste important.

4.2 Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu dans le traitement des formes modérément sévères à sévères

La tacrine (COGNEX) n'étant plus commercialisée et sachant qu'elle a constitué en 1998 la référence pour l'attribution d'une ASMR au donépézil (ARICEPT) puis à la rivastigmine (EXELON), la Commission considère en 2007 que la définition de l'apport des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ne peut se concevoir que dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie.

La Commission considère que les données cliniques disponibles et l'expérience en vie réelle de ces médicaments depuis leur commercialisation ne permettent pas de les différencier en termes d'efficacité ni de tolérance. Les « ASMR » rendues par les quatre médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et réévalués, doivent donc être considérées comme identiques.

Compte tenu de ces données, l'amélioration du service médical rendu par EBIXA dans le traitement des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer est mineure (ASMR de niveau IV) dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie.

Références

1. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ*, et al.* Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003;348(14):1333-41.

2. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I*, et al.* Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291(3):317-24.

3. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. Neurology 2006;67(1):57-63.

4. McShane R, Aerosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia (review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;Issue 2.

5. Vidal JS, Lacombe JM, Alpérovitch A. Rapport sur l'état d'avancement de l'étude sur l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante. Paris: INSERM; 2006.

6. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, Gallez C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Paris: Assemblée Nationale ; Sénat; 2005.

7. Dartigues JF, Douet C, Rey M, Sencey M, Pigeon M, Sardin F*, et al.* Prescription des anticholinesthérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001 : évaluation du respect des procédures diagnostiques et de suivi. Rev Neurol 2005;161(10):957-62.

8. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology 2003;22(6):316-25.

9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Includes a review of NICE technology appraisal guidance 19. NICE technology appraisal guidance 111. London: NICE; 2006.

10. Scottish Intercollegiate guidelines network. Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006.

Annexe

Ebixa (mémantine) – Laboratoires Lundbeck

DONNEES SUR L'UTILISATION ET LA PRESCRIPTION EN FRANCE

DES MEDICAMENTS INDIQUES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Sommaire

1) Introduction

Dans le cadre de la réévaluation des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer, une synthèse des données d'utilisation des médicaments indiqués dans la Maladie d'Alzheimer[1] a été réalisée.
Actuellement, les traitements médicamenteux ayant obtenu une AMM dans la maladie d'Alzheimer sont :
- les inhibiteurs de la cholinestérase (IAChE), tel le donépézil, la rivastigmine et la galantamine[2], indiqués dans les **formes légères à modérément sévères** de la maladie d'Alzheimer. Ces formes correspondent aux patient présentant un score MMSE > 10 points et/ou un score CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2.
- la mémantine indiquée dans les formes modérément sévères à sévères[3].

La prescription initiale annuelle de ces médicaments est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du DESC de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale et titulaires de la capacité en gérontologie.

2) Méthodologie

Les données considérées pour cette évaluation ont inclus les données présentées par chacun des laboratoires concernés et sont issues d'une recherche bibliographique systématique dans Medline, dans Pascal, dans la base de la BDSP et dans le catalogue national des thèses (Sudoc) afin recueillir le maximum de données françaises.
Par ailleurs, une étude spécifique a été commandée par la Haute Autorité de Santé à la société CEGEDIM, à partir de son panel de médecins « Thalès », afin de décrire la prise en charge médicamenteuse actuelle des patients atteints de maladie d'Alzheimer[4].

Pour l'ensemble des sources consultées, n'ont été retenues que les sources dont la méthodologie était suffisamment détaillée et dont les résultats étaient exploitables.

2.1 Etude commandée par la HAS à partir du panel Thalès

Une étude spécifique a été commandée auprès de la société CEGEDIM, à partir de son panel de médecins « Thalès ». Ce panel comprend 1200 généralistes et 60 neurologues libéraux qui ont transmis des données médicales et de prescription médicamenteuse pour les patients les ayant consultés. Seules les consultations au cabinet du médecin sont prises en compte (les visites à domiciles n'étant pas intégrées). Les résultats ont été extrapolés sur une base de 56 000 généralistes et 636 neurologues libéraux France entière. Du fait de la faible taille du panel, les résultats doivent être pris avec prudence et ne doivent être considérés que comme de simples indicateurs.

L'étude Thalès avait deux objectifs :
- décrire les patients actuellement traités (en 2006) par des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer en ville, et suivis par les médecins généralistes et les neurologues
- suivre l'évolution des prescriptions, y compris celle des neuroleptiques, à partir de deux « cohortes » de patients régulièrement suivis par leur médecin (médecin généraliste pour la première cohorte et neurologue pour la seconde).
Les cohortes sont constituées de patients dont le traitement anti-Alzheimer a été débuté pendant la période d'inclusion (de janvier à décembre 2002), qui ont consulté régulièrement leur médecin (généraliste pour la première cohorte et neurologue de ville pour la seconde), c'est à dire au moins

[1] Cette synthèse a été réalisée par Mme Annie Fourrier (Inserm U 657, Pharmacoépidémiologie, Bordeaux), membre du groupe de travail de la Commission de la transparence, Sophie Stamenkovic (HAS, Service Appui Scientifique et Rédaction Médicale) et Antoine Pariente (Inserm U 657, Bordeaux), en relation avec Patrick Semenzato (HAS, Service Evaluation des Médicaments) et Christine Devaud (HAS, Service Documentation).
[2] Le premier inhibiteur de l'acétylcholinestérase ayant reçu une AMM dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer a été la tacrine (Cognex®) en 1994. Avec l'apparition des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase de seconde génération (donépézil en 1998, puis rivastigmine et galantamine), mieux tolérés et ne nécessitant pas de contrôle biologique, la tacrine a été retirée du marché en 2004.
[3] L'indication officielle ne le précise pas, mais l'avis de la Commission de la transparence du 04/12/2002 indique que « les formes modérément sévères et sévères de la Maladie d'Alzheimer correspondent à des patients dont le score MMSE est compris entre 3 et 15. »
[4] le cahier des charges de cette étude est disponible au SASRM (HAS).

une fois par semestre durant la période de suivi de 3 ans et demi (de janvier 2002 à juin 2006) et qui sont toujours présents dans la clientèle du médecin[5].
Dans le panel Thalès, le score MMSE n'est pas demandé aux médecins généralistes, il est seulement disponible pour les médecins neurologues.

2.2 Données présentées dans le dossier déposé par les laboratoires Lundbeck

La mémantine est inscrite depuis juillet 2003 sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
Les données d'utilisation présentées par le laboratoire font appel aux résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude post-inscription menée par Annick Alpérovitch (INSERM), à la demande de la Direction Générale de la Santé et conformément à la convention signée avec le CEPS le 21 mai 2003), visant à décrire l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante. Ce rapport d'étape est basé sur l'analyse des données CNAM-TS concernant un échantillon national au 1/7ème (N=4082) de personnes ayant eu au moins une prescription de mémantine entre août 2003 (date de la mise sur le marché de ce médicament) et septembre 2004. Cette étude fournit des données rétrospectives sur les deux ans précédant la date d'interrogation de la base de la CNAM-TS. Elle a permis de décrire les patients traités (consommation de médicaments et de soins). En revanche, le stade de la maladie n'est pas renseigné. Cette étude sera complétée par une enquête auprès des aidants de 1500 patients tirés au sort au sein de l'échantillon nominatif de la CNAM-TS.

2.3 Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été effectuée sur Medline, dans la base de données de la BDSP (banque de données en santé publique) et dans le catalogue national des thèses françaises, à partir de la base Sudoc.

Les mots-clés utilisés ont été :
dans Medline : "Alzheimer Disease"[MeSH] AND ("Cohort Studies"[MeSH] OR "Follow-Up Studies"[MeSH] OR "Observational studies"[title/abstract] OR "Observational study"[title/abstract]) AND (France OR French)
dans la BDSP et Sudoc : (Démence Alzheimer OU Alzheimer OU Démence) ET (Cohorte OU Enquête cohorte OU Paquid OU Real.Fr OU Elsa OU Eva OU Eurodem OU Trois Cités OU 3 Cités), ainsi que (Démence Alzheimer OU Alzheimer OU Démence OU Maison retraite OU Structure sociale personne âgée) ET (Thérapeutique médicamenteuse OU Médicament OU Thérapeutique OU Soins)

Au total, plusieurs études de cohorte françaises[6] pouvant éventuellement comporter des données sur l'utilisation des médicaments sus-cités et certains articles traitant de la question de l'utilisation des traitements médicamenteux dans la maladie d'Alzheimer ont été identifiés.

2.3.1 Etude REAL.FR[7,8]

L'étude REAL.FR est une étude prospective multicentrique ayant inclus entre 2000 et 2002, 693 patients présentant une maladie d'Alzheimer selon les critères du DSM-IV et du NINCDS-ADRAD, de forme légère à modérée (score MMSE entre 12 et 26). Les patients devaient être ambulatoires, vivre à domicile et être pris en charge par un aidant clairement identifié. Les patients présentant une maladie d'Alzheimer à un stade sévère ont été exclus de l'étude, ainsi que ceux vivant en institution et ceux présentant une autre pathologie pouvant affecter le pronostic à court terme. Les données ont été recueillies de manière prospective tous les 6 mois durant 4 ans au cours d'une consultation réalisée dans l'un des 16 centres spécialisés participant à l'étude. Les patients bénéficient à l'inclusion, puis tous les 6 mois, d'une évaluation gérontologique standardisée (autonomie fonctions cognitives, troubles du comportement, statut nutritionnel) et d'une évaluation sociale (niveau d'éducation, lieu de

---

[5] C'est à dire, ceux ayant consulté leur médecin au moins une fois entre juillet 2005 et septembre 2006.
[6] Alpérovitch A. et al., « Les études épidémiologiques sur le vieillissement en France : de l'étude Paquid à l'étude des Trois Cités », C.R. Biologies, 325, 2002, 665-672.
[7] Gillette-Guyonnet S. et al., « The REALFR Research Program on Alzheimer's disease and its management : Methods and Preliminary Results, The Journal of Nutrition, Health and Aging, vol.7, n°2, 2003.
[8] Gillette-Guyonnet S. et al., « Présentation de l'étude multicentrique en réseau. Facteurs prédictifs d'hospitalisation et filières de soins chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (REAL.FR) », La Revue de Médecine Interne, 24, 2003, 278s-282s.

vie, recours aux services d'aide et de soins à domicile, allocations perçues, revenus). La charge des aidants est également mesurée par le questionnaire de Zarit. Au cours du suivi, les événements survenus au cours des 6 derniers mois sont relevés, en particulier les hospitalisations, les placements en institution, le recours à de nouveaux services et les changements survenus dans l'entourage de la personne âgée. La consommation médicamenteuse est précisément relevée à chaque visite, en particulier la consommation d'IAChE : nom du produit (DCI), posologie (mg/jour), date de début de traitement (mois, année) et commentaires éventuels.

2.3.2 Etude PAQUID[9,10]

L'étude PAQUID est une étude de cohorte prospective, ayant débuté en 1988, avec pour objectif d'évaluer le vieillissement cérébral et la perte d'autonomie chez les sujets âgés de plus de 65 ans, en s'intéressant plus particulièrement aux facteurs de risques de démence. Un échantillon représentatif de la population âgée vivant à domicile en termes d'âge et de sexe (n=3777) a été recruté dans deux départements du sud-ouest de la France (en Gironde et en Dordogne) et a bénéficié durant le suivi d'un dépistage régulier de la démence (définie selon les critères du DSM-III R). Les données sur les caractéristiques socio-démographiques, l'habitat et le mode de vie, l'autonomie, l'état de santé et la symptomatologie dépressive ont été recueillies par un psychologique. Une série de tests psychométriques (MMSE, Wechsler, Benton, Isaacs, Zazzo, test des similitudes) a permis un premier dépistage de la démence. Les sujets répondant aux critères du DSM-III R ont ensuite été réévalués par un neurologue pour confirmer le diagnostic et tenter d'en préciser l'étiologie.

2.3.3 Etude des Trois Cités[11]

Cette cohorte a inclus 9294 personnes âgées de 65 ans et plus, recrutées sur les listes électorales de la communauté urbaine de Bordeaux (2 104 sujets), à Dijon (4 931 sujets) et Montpellier (2 259 sujets). Entre mars 1999 et mars 2001, 9693 personnes ont été recrutées, dont 399 ont été exclues secondairement. Chaque participant est suivi pendant quatre ans et examiné trois fois : à l'entrée dans l'étude, puis deux et quatre ans plus tard. La taille de la cohorte a été calculée pour que le nombre d'événements cognitifs (démence) ou cérébro-vasculaires (AVC) attendus en quatre ans donne une puissance suffisante pour détecter des augmentations de risque modérées.
L'objectif général de cette étude est d'estimer le risque de démence attribuable aux facteurs de risque et aux pathologies vasculaires, ainsi que de l'effet de la réduction du risque vasculaire (par la prévention ou le traitement) sur l'incidence et la prévalence de la démence. Les objectifs secondaires sont : incidence et facteurs de risque des AVC, épidémiologie des maladies vasculaires chez les personnes âgées, troubles du sommeil, épidémiologie du handicap, avec un intérêt particulier pour les phénomènes de réversibilité de certains handicaps.
Le recueil des données comporte un questionnaire socio-démographique, un bilan clinique neuro-psychologique, une détection systématique des cas de démence, un bilan biologique, un électrocardiogramme et dans un sous échantillon une échographie carotidienne et une imagerie par résonance magnétique (IRM). La phase de recueil initial des données s'est déroulée en 1999 et 2000, puis les sujets ont été revus à deux ans et quatre ans avec détection systématique des cas incidents de démence et d'événements cardiovasculaires.

2.3.4 Etude EVA[12]

L'étude EVA, commencée en 1991, avait pour objectif d'étudier d'une part les facteurs de risque du déclin des performances cognitives et, d'autre part, les facteurs de progression de l'artériosclérose, une des hypothèses de recherche étant que les deux processus pouvaient comporter des facteurs de risque communs en relation avec le stress oxydatif. 1389 participants ont été recrutés par mi les personnes âgées de 60 à 70 ans, inscrites sur les listes électorales de la ville de Nantes. Cette cohorte a été suivie jusqu'en 2001, avec un examen tous les deux ans. L'étude EVA a apporté un ensemble cohérent de résultats en faveur d'un lien entre facteurs vasculaires et déclin cognitif.

---

[9] Dartigues J.F. et al., « Le Programme de Recherche PAQUID sur l'Epidémiologie de la Démence. Méthode et Résultats initiaux », Rev Neurol, Paris, 1991, 147, 3, 225-230.
[10] Ramaroson H. et al., « Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID », Rev Neurol, Paris, 2003, 159, 4, 405-411.
[11] Alpérovitch A. et al., « L'étude des Trois Cités : relation entre pathologie vasculaire et démence », Revue Médicale de l'Assurance Maladie, vol.37, n°2, avril -juin 2006, 117-124.
[12] Lechevallier N., Fourrier A., Berr C., « Utilisation de benzodiazépines chez le sujet âgé : données de la cohorte EVA », Rev Epidemiol Santé Publique, 2003, 51 : 317-326

Les données publiées ne font pas cas de données de prescription ou d'utilisation des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer ou de médicaments psychotropes chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer.

2.3.5 Etude sur la prescription des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001[13]

Cette étude a été réalisée dans 9 régions, choisies sur la base du volontariat, sur des patients (N=390 par région, soit 3510 patients inclus au total) pour lesquels un traitement anticholinestérasique a été remboursé entre le 1er décembre 2000 et le 28 février 2001. Elle concernait les trois principaux régimes d'Assurance Maladie : le Régime Général, la Mutualité Sociale Agricole et le Régime des Professions Indépendantes.
Tous les résultats de cette étude, réalisée alors que la mémantine n'était pas encore sur le marché, ne seront pas présentés ici.

2.3.6 Thèse « Prise en charge médicamenteuse de la démence en gériatrie » (Marie Cariou, 23/03/2006)[14]

Cette thèse repose sur une étude réalisée au Centre Hospitalier du Mans (avril-juin 2005), au sein des deux services de gériatries du CHM, en unités gériatriques de court, moyen et long séjours (679 lits au total). Son objectif était d'évaluer la prise en charge médicamenteuse de la démence en secteur gériatrique et d'estimer les limites des traitements dispensés à un patient le plus souvent déjà polymédicamenté, et à un stade le plus souvent très avancé de la maladie.

2.3.7 Les anticholinestérasiques en soins de longue durée : analyse des pratiques actuelles à partir d'une étude observationnelle franco-québécoise (Vantelon C. et coll.)[15]

Il s'agit d'une étude multicentrique, observationnelle, rétrospective sur dossier, sur l'utilisation dans les centres hospitaliers de soins de longue durée (SLD) des trois IAChE commercialisés (donézépil, rivastigmine, galantamine) afin d'évaluer les pratique d'utilisation des IAChE dans les SLD sur la pertinence des indications, les méthodes de suivi des patients traités et les justifications de la poursuite du traitement. Cinq centres ont participé à l'étude : trois à Montréal et deux à Paris. Les patients ont été sélectionnés à partir d'une banque de données informatisées des ordonnances des patients : ont été inclus dans les centres montréalais tous les patients ayant reçu un IAChE en juin 2003 (n=62) et dans les centres parisiens, tous les patients ayant reçu un IAChE en septembre 2004 (n=19). La mémantine n'a pas été retenue pour cette étude car elle n'avait pas encore l'autorisation de mise sur le marché au Canada à cette date.

2.3.8 Analyse descriptive des patients traités par les médicaments antidémence. Evolutions 1999/2004 en Midi-Pyrénées (Bourrel R.)[16]

Les données sont issues du système d'information de l'Assurance Maladie (SIAM), base de données dans laquelle sont enregistrées toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux du régime général. Les actes réalisés dans le cadre d'une hospitalisation en établissement soumis au budget global ou en consultation externe ne sont pas comptabilisés. L'étude a porté sur les bénéficiaires du régime général de la région Midi-Pyrénées (hors sections locales mutualistes), soit 62.4% de la population résidente de cette région, ayant eu le remboursement d'au moins un IAChE, de mémantine ou de tacrine, au cours des premiers trimestres des années 1999 à 2004.

[13] Dartigues J.F., col., « Prescriptions des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001 : évaluation du respect des procédures diagnostiques et de suivi », Rev Neurol, Paris, 2005 ; 161 : 10, 957-962.
[14] Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, soutenue par CARIOU Marie, le 23/03/2006, UFR de Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé d'Angers.
[15] Vantelon C. et al., « Les anticholinestérasiques en soins de longue durée : analyse des pratiques actuelles à partir d'une étude observationnelle francoquébécoise », La Revue de Médecine interne, 27, 2006, p. 588-594.
[16] Bourrel R., « Analyse descriptive des patients traités par les médicaments anti-démence. Evolutions 1999/2004 en Midi-Pyrénées », Médistat', n°12, 02 juin 2005 , DRSM Midi-Pyrénées

2.3.9 Etude des besoins de prise en charge de la maladie d'Alzheimer en Vendée[17]

L'Observatoire régional de la santé des Pays de Loire a effectué un travail en 2005 afin d'estimer la prévalence et l'incidence de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées, vivant à domicile et en institution, et d'évaluer les conditions de prise en charge sanitaire et médico-sociale de ces patients, au plan départemental et par territoire. Dans le cadre de ce projet, plusieurs études ont été menées :
une étude auprès des médecins généralistes afin de mieux décrire le profil de ces médecins et d'évaluer le nombre de patients atteints de démence qu'ils suivaient ;
une étude auprès des médecins spécialistes (psychiatres libéraux et neurologues) et des Centres médico-psychologiques (CMP), ainsi qu'une autre étude auprès des maisons de retraite hospitalières et des unités de soins de longue durée (USLD) des établissements de santé publics, afin d'évaluer le nombre de patients pris en charge par ces professionnels et dans ces différentes structures ;
une étude menée par l'Urcam des Pays de Loire a été menée afin de mieux caractérisé les patients ayant fait l'objet d'un remboursement pour traitement médicamenteux anti-Alzheimer en 2004 (IAChE ou mémantine). Cette étude a porté sur 1798 personnes, appartenant au régime général, au régime agricole ou encore à l'assurance maladie des professions indépendantes (hors professions libérales).

2.3.10 Etude de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer dans le centre de gériatrie du CHU de Nîmes [18]

Cette étude avait pour objectif de vérifier l'adéquation des prescriptions effectuées au centre de gériatrie du CHU de Nîmes par rapport au protocole préconisé et établi par un ensemble de médecins spécialisés : neurologues, psychiatres et gériatres. La méthodologie présentée est très succincte.

2.3.11 Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées », Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005[19]

Ce rapport de synthèse réalisée par l'ISPED Bordeaux (Dartiques J.F.) a dressé un état des lieux complet, en 2005, de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : épidémiologie, stratégies de dépistage et de diagnostic, modalités de traitement, offre de soins, organisation institutionnelle, financement, recherche, en se basant sur une recherche bibliographique approfondie.

3) Résultats

3.1 Etude Thalès commandée par la HAS

3.1.1 Panel des médecins généralistes

Entre septembre 2005 et août 2006, 195 916 patients ont consulté un généraliste pour maladie d'Alzheimer diagnostiquée, 50 727 patients pour troubles de la sénilité et 331 234 pour troubles de la mémoire. Parmi les 195 916 patients atteints de maladie d'Alzheimer (diagnostiquée), 24.4% correspondent à des nouveaux diagnostics.
Parmi les patients diagnostiqués « Alzheimer », 64.9% étaient en ALD pour une Maladie d'Alzheimer et 12.5% ont été envoyés vers un neurologue ou un psychiatre.
Les patients atteints de maladie d'Alzheimer étaient âgés de 79.4 ans en moyenne et 61.4% étaient des femmes. Les comorbidités les plus souvent associées étaient l'hypertension artérielle (54.6% des cas), la dépression (42.6%), une dyslipidémie (33.8%), un angor (12.9%), ou un diabète (12.3%).
Pendant la période de l'étude, 64.5% des patients atteints de maladie d'Alzheimer étaient traités par des médicaments anti-Alzheimer : 36.7% par Aricept®, 14.9% par Ebixa®, 13.2% par Reminyl® et 10.5% par Exelon®.

---

[17] Etude des besoins de prise en charge de la maladie d'Alzheimer en Vendée, DDASS, Conseil Général de Vendée, juin 2006.
[18] Ester M. et al., « Etude de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer dans le centre de gériatrie du CHU de Nîmes », poster pour le 11ème Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, Bordeaux, 1-2 février 2006.
[19] Dartigues J.F., « Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées », étude réalisée par l'Institut de santé publique d'épidémiologie et de développement (ISPED) de l'Université Victor Ségalen Bordeaux 2, Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005.

Parmi les patients traités par des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer, 81.8% étaient en ALD.
En termes de prescription, sur le nombre total d'ordonnances (n=542 147), 49.1% correspondent à de l'Aricept®, 17.7% à du Reminyl® ou de l'Ebixa® et 15.5% à de l'Exelon®.
Aricept® représente la part la plus importante des prescriptions : 44.0% des nouveaux traitements et 50.2% des renouvellements. Les prescriptions d'Ebixa® représentent 24.1% des nouveaux traitements et 16.3% des renouvellements. Quant à Reminyl® et Exelon®, leur part est comprise entre 15% et 17%, tant comme nouveaux traitements que comme renouvellements.
Sur le nombre total d'ordonnances, 88.2% concernent une monothérapie (48% par Aricept®, 14.9% par Exelon®, 17.0% par Reminyl® et 8.3% par Ebixa®) et 11.8% indiquent une bithérapie, le plus souvent par Aricept® + Ebixa® (7.5%).
Parmi les co-prescriptions, on retrouve le plus souvent des médicaments antihypertenseurs (57.4%), des antidépresseurs (37.0%), des hypocholestérolémiants (28.9%), des anxiolytiques (19.3%), des vasodilatateurs cérébraux (13.2%), ainsi que des antidiabétiques oraux et des neuroleptiques (9.9% chacun).
Par ailleurs, 9% des patients ont reçu un traitement par « vasodilatateur », essentiellement du gingko biloba.
Les posologies quotidiennes moyennes sont de 9.0 mg pour Aricept®, 15.3 mg pour Reminyl®, 6.9 mg pour Exelon® et 17.9 mg pour Ebixa®.
Pour Reminyl®, près de la moitié des prescriptions indiquent une posologie quotidienne de 16 mg, un quart une posologie de 8 mg et 20% une posologie de 20 mg et plus.
Pour Exelon®, un tiers des prescriptions indiquent une posologie quotidienne de 6 mg, et environ 20%, des posologies à 3 mg ou 9 mg ou 12 mg et plus respectivement.
Enfin, pour Ebixa®, près de 80% des prescriptions concernent la posologie de 15 mg et plus et 17.1% la posologie de 10 mg.
Ces posologies sont en accord avec celles recommandées par l'AMM.
Les durées d'ordonnance sont dans un tiers des cas de 30 à 59 jours et dans près d'un quart des cas de 90 jours ou plus. 26.5% des ordonnances mentionnent une durée de traitement de moins de 30 jours et 16.5% de 60 à 89 jours. La durée moyenne de traitement indiquée sur l'ordonnance est de 56 jours.

3.1.2 Panel des médecins neurologues

Au cours de l'année écoulée (septembre 2005 - août 2006), un total de 132 817 patients ont consulté un neurologue pour Maladie d'Alzheimer diagnostiquée.
Les patients étaient âgés de 78.2 ans en moyenne et 62.2% étaient des femmes. La comorbidité « dépression » est signalée dans 8.7% des cas et une maladie de parkinson dans 7.0% des cas. Parmi les patients diagnostiqués « Alzheimer », 63.4% étaient en ALD pour une Maladie d'Alzheimer.
Pendant la période de l'étude, 77.6% de ces patients ont été traités par des médicaments ayant l'AMM dans la maladie d'Alzheimer : 37.4% par Aricept®, 21.2% par Ebixa®, 20.9% par Reminyl® et 15.2% par Exelon®.
Parmi les patients traités par des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer, 81.7% étaient en ALD.
Par ailleurs, 5.3% des patients étaient traités par des vasodilatateurs, essentiellement le gingko biloba.
En termes de prescription, 37.8% correspondent à Aricept®, 22.8% à Reminyl®, 22.0% Ebixa® et 17.4% à Exelon®.
Aricept® représente la part la plus importante des prescriptions : 42.5% des nouveaux traitements et 39.0% des renouvellements. Quant à Ebixa®, Reminyl® et Exelon®, leur part est comprise entre 17% et 23.5%, tant comme nouveaux traitements que comme renouvellements.
Sur le nombre total d'ordonnances, 80.6% concernent une monothérapie (36.7% par Aricept®, 14.2% par Exelon®, 20.0% par Reminyl® et 9.6% par Ebixa®) et 19.4% une bithérapie, le plus souvent par Aricept® + Ebixa® (9.5%).
Les co-prescriptions concernent des antidépresseurs (22.9%), des anxiolytiques (11.8%), des neuroleptiques (7.3%) ; par ailleurs, des « vasodilatateurs » cérébraux (essentiellement du gingko biloba) sont retrouvés dans 4.1%.
Les posologies quotidiennes moyennes sont de 8.4 mg pour Aricept®, 15.7 mg pour Reminyl®, 6.7 mg pour Exelon® et 17.6 mg pour Ebixa®.
En ce qui concerne Aricept®, 67.7% des prescriptions indiquent une posologie de 10 mg et 32.3% d'entre-elles une posologie de 5 mg.
Pour Reminyl®, 41.7% des prescriptions concernent une posologie de 16 mg, et près d'un quart une posologie de 8 mg et de 20 mg et plus.

Pour Exelon®, près d'un tiers des prescriptions concernent une posologie de 6 mg et de 3 mg, et environ 20% chacune, les posologies de 9 mg et 12 mg et plus.
Enfin, pour Ebixa®, près de 80% des prescriptions concernent la posologie de 15 mg et plus, 12.0% la posologie de 5 mg et la posologie de 10 mg représente 10.7% des prescriptions.
Ces posologies sont en accord avec celles préconisées dans l'AMM.
Les durées de prescription, indiquées sur l'ordonnance, sont dans près d'un quart des cas de moins de 30 jours ou de plus de 120 jours. Dans près de 20% des cas, elles sont de 30 à 59 jours ou de 90 à 119 jours. La durée moyenne de traitement indiquée sur l'ordonnance est de 78.7 jours.
Le score MMS était indiqué pour 46% des patients traités. En moyenne, ce score était de 18.7 points chez les patients traités : 18.9 pour Aricept®, 19.1 pour Exelon®, 19.2 pour Reminyl® et 16.7 pour Ebixa® (en concordance avec les indications AMM de ces produits ; Ebixa® étant indiqué dans des formes plus graves de la maladie). Cependant, 58.7% de patients traités par Ebixa® présentaient un score supérieur à 15, c'est à dire une forme légère ou modérée de la maladie et, respectivement 7.2%, 5.5% et 4.4% des patients traités par Aricept®, Exelon® ou Reminyl®, présentaient une forme sévère à très sévère (hors AMM).

3.1.3 Suivi d'une cohorte de patients ayant débuté un traitement par anti-Alzheimer en médecine générale

Sur l'ensemble des patients ayant commencé un traitement par anti-Alzheimer pendant la période de janvier à décembre 2002 (n=12 458), seuls 25.9% (n=3 223) ont été suivis régulièrement par le même médecin généraliste (c'est à dire au moins une fois par semestre durant la période de suivi de 3 ans et demi). Toutefois, 92.2% des patients non suivis régulièrement ont reconsulté au moins une fois après le début de leur traitement par anti-Alzheimer.
L'âge moyen des patients régulièrement suivis est inférieur à celui de l'ensemble des patients du panel Thalès (76.6 ans pour les patients toujours sous traitement à la fin du suivi, 73 ans pour les patients ayant arrêté leur traitement pendant leur suivi contre 79.4 ans pour l'ensemble des patients du panel Thalès généraliste).
17.0% des patients ayant commencé un traitement par anti-Alzheimer entre janvier et décembre 2002 ont reçu une co-prescription avec un neuroleptique et 36.7% avec un vasodilatateur, le plus souvent du gingko biloba (Tanakan®). Parmi les patients suivis régulièrement, 6.0% des patients ont eu une co-prescription de neuroleptique et 32.8% de vasodilatateur au moins une fois au cours du suivi.
Parmi les patients régulièrement suivis par leur médecin généraliste, 89.6% étaient toujours sous traitement à 1 an, 88.1% à 2 ans, 80.6% à 3 ans[20].
La durée moyenne du traitement spécifique anti-Alzheimer pour l'ensemble des patients de la cohorte était de 798 jours, quel que soit le produit considéré. La durée moyenne de traitement sous neuroleptiques était de 325 jours et celle sous vasodilatateur de 450 jours.
Parmi ces patients sous traitement anti-Alzheimer à la fin du suivi, 59.6% avaient changé de traitement au cours du suivi, un peu plus d'une fois en moyenne. Le délai entre le début du traitement et le premier changement était de 134 jours.
Après stabilisation de leur traitement, 90.4% des patients n'ont pas eu de changement de posologie.
Lorsqu'il y a eu un changement de posologie, celles-ci, de manière générale, augmentent tout au long du suivi : de 5 mg (au début du traitement) à 8.9 mg (en fin de suivi) pour Aricept®, de 3 mg à 7.5 mg pour Exelon®, de 13.1 mg à 18.9 mg pour Reminyl®, ceci étant en conformité avec les recommandations officielles.
Les patients toujours sous traitement anti-Alzheimer à la fin du suivi se sont vus prescrire des neuroleptiques dans 19.2% des cas et des vasodilatateurs dans 48.1% des cas au moins une fois au cours du suivi.
Parmi les patients régulièrement suivis et ayant arrêté leur traitement au cours du suivi[21], la durée moyenne de traitement était de 260 jours.
Le traitement de ces patients a été modifié en moyenne 3 fois et le délai moyen entre le début du traitement et le premier changement a été de 182 jours. La nature du changement n'a pas été indiquée.
Globalement, il n'y a pas eu de changement posologique dans cette population : la posologie est restée stable pour Reminyl® (8 mg au début du traitement comme sur la dernière ordonnance) et a

[20] L'échantillon par ailleurs n'a retenu pour la constitution de la cohorte que les patients ayant également consulté au moins une fois durant la période de « Wash-out » fixée à 3 mois, afin de s'assurer que ces patients sont toujours présents dans la clientèle du médecin. Il est donc important de noter que certains patients, qui ont pu être comptabilisés en arrêt de traitement à la fin de leur suivi, ne sont peut-être que des patients qui n'ont pas été encore revus par leur médecin durant ce laps de temps.
[21] Les motifs d'arrêt de traitement n'étaient pas renseignés.

été légèrement augmentée pendant le suivi pour Aricept® (de 5 mg à 5.6 mg) et Exelon® (de 3 mg à 5.0 mg).
Ces patients se sont vus prescrire des neuroleptiques dans 33.3% des cas et des vasodilatateurs dans 53.3% des cas.

3.1.4 Suivi d'une cohorte de patients ayant débuté un traitement par anti-Alzheimer en neurologie libérale

Sur l'ensemble des patients ayant débuté un traitement par anti-Alzheimer sur la période de janvier à décembre 2002 (n=25 993), seuls 13.0% de ces patients (n=3 372) ont été suivis régulièrement par leur neurologue (c'est à dire au moins une fois par semestre durant la période de suivi de 3 ans et demi). Cependant, 77.4% d'ente eux ont reconsulté au moins une fois leur neurologue après le début de leur traitement anti-Alzheimer.
Comme dans la cohorte de patients suivis par les généralistes, l'âge moyen des patients suivi régulièrement par les neurologues est inférieur à celui des patients irrégulièrement suivi (75.8 ans versus 78.7 ans).
Au début du traitement, les posologies moyennes étaient en totale concordance avec les recommandations officielles pour Aricept (5 mg) et Exelon (3 mg) et étaient comprises dans la fourchette recommandée pour Reminyl (8.7 mg), sans toutefois correspondre, pour ce dernier produit, à la posologie initiale recommandée en début de traitement (qui est de 3 mg).
Le score MMSE au début du traitement était en moyenne de 22.5 points pour les patients traités par Reminyl, 22 points pour les patients traités par Aricept et 20.8 points pour les patients traités par Exelon.
Au début du traitement anti-Alzheimer, 10.1% des patients de la cohorte ont eu une co-prescription de neuroleptiques et 8.5% de vasodilatateurs (le plus souvent du gingko biloba) au moins une fois au cours du suivi.
Parmi les patients suivis régulièrement, 17.5% d'ente eux ont reçu une co-prescription de neuroleptiques et 10% une co-prescription de vasodilatateurs.
Parmi les patients régulièrement suivis par leur neurologue, 96.7% étaient toujours sous traitement à 1 an, 93.3% à 2 ans, 84.5% à 3 ans.
La durée moyenne du traitement spécifique anti-Alzheimer, pour l'ensemble des patients de la cohorte, était de 841 jours, quel que soit le produit considéré. La durée moyenne de traitement sous neuroleptiques était de 361 jours et celle sous vasodilatateur de 527 jours.
Parmi ces patients toujours sous traitement anti-Alzheimer à la fin du suivi, 58.9% avaient changé de traitement au cours du suivi, près de deux fois en moyenne. Le délai entre le début du traitement et le premier changement était de 153 jours.
Le score MMSE moyen lors du premier changement de traitement anti-Alzheimer des patients toujours sous traitement à la fin du suivi était renseigné pour 48% d'entre eux. Il était en moyenne de 22 points.
Le score MMSE lors du suivi était renseigné pour 46% des patients. De manière générale, ce score a diminué de 22.2 points à 20.6 points au cours du suivi. Il est passé de 22 points à 21.1 pour les patients traités par Aricept®, de 20.8 points à 20.3 points pour les patients traités par Exelon® et de 23.1 à 19.9 points pour les patients traités par Reminyl®.
Par ailleurs, 80% des patients n'ont pas eu de changement de posologie.
De manière générale, les posologies prescrites augmentent tout au long du suivi : de 5 mg (au début du traitement) à 9.5 mg (en fin de suivi) pour Aricept®, de 3 mg à 11.2 mg pour Exelon®, de 8.9 mg à 21 mg pour Reminyl®, ceci étant en conformité avec les recommandations officielles (à l'exception près que la posologie maximale recommandée pour Reminyl® est de **24** mg).
Ces patients se sont vus prescrire des neuroleptiques dans 18.9% des cas et des vasodilatateurs dans 11.6% des cas au moins une fois au cours du suivi.
Parmi les patients régulièrement suivis et ayant arrêté leur traitement au cours du suivi[22], la durée moyenne de traitement était de 416 jours.
Le traitement de ces patients a été modifié en moyenne une fois et le délai moyen entre le début du traitement et le premier changement a été de 385 jours. La nature du changement n'a pas été indiquée.
Le score MMSE, renseigné pour 45% de ces patients, est resté stable entre le début du traitement (21.2 points) et l'arrêt du traitement (21.1 points)[23].
Globalement, la posologie a été augmentée pendant le suivi pour Aricept® (de 5 mg à 7.5 mg), Exelon® (de 3 mg à 9.0 mg) et Reminyl (de 8 mg à 12.8 mg).

---

[22] Les motifs d'arrêt de traitement n'étaient pas renseignés.
[23] Les effectifs étaient trop faibles pour présenter des résultats par produit.

Ces patients se sont vus prescrire des neuroleptiques dans 12% des cas et des vasodilatateurs dans 4% des cas.

3.2 Données issues du dossier déposé par les laboratoires Lundbeck : Résultats préliminaires de l'étude post-inscription sur l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante – Annick Alpérovitch (Avril 2006)[24]

3.2.1.1 Caractéristiques générales

L'étude porte sur 4082 patients, âgés en moyenne de 80 ans et dont près de 70% sont des femmes.
La majeure partie du suivi correspond à la période avant la mise sous mémantine (recul de 16 mois en moyenne), alors que le suivi après la mise sous mémantine est de 8 mois en moyenne.
Pendant la période de suivi, 109 sujets ont été considérés comme perdus de vue, c'est à dire n'ayant plus eu aucune consommation médicale (médicaments, examens complémentaires ou hospitalisation) et dont le décès n'est pas enregistré dans la base. Le nombre de perdus de vue est probablement sous-estimé compte tenu des critères utilisés. Les femmes sont plus nombreuses (83%) parmi les perdus de vue que dans l'échantillon des sujets non perdus de vue (69%).
En dehors des deux premiers mois après l'obtention de l'AMM, la répartition des inclusions a été homogène au cours de la première année suivant l'AMM (autour de 240 par mois).
Les neurologues libéraux sont les médecins ayant prescrit le premier traitement par mémantine pour 41% des patients, les médecins hospitaliers pour 36%, les généralistes libéraux pour 20% et les psychiatres et les neuropsychiatres pour un peu moins de 4%.
L'analyse de la répartition géographique des 4082 sujets montre une nette disparité régionale. Près d'un tiers des individus de l'échantillon résident dans les régions PACA et Ile de France, alors que la population des plus de 65 ans dans ces deux régions ne représente que 23% de la population française. Il existe par ailleurs une proportion plus importante de première prescription par les médecins hospitaliers en Ile de France par rapport aux autres régions.

3.2.1.2 Taux global de mortalité

Le taux global de mortalité au sein de la cohorte des patients atteints de maladie d'Alzheimer (et recevant la mémantine) a été de 10% par an. Ce taux est nettement supérieur à celui de la population française de même classe d'âge et de même sexe.

La différence est plus marquée chez les sujets de moins de 75 ans où la mortalité est 2.5 fois supérieure à celle de la population française (elle n'est que 1.1 fois supérieure chez les sujets de plus de 85 ans).

La surmortalité est plus importante pour les hommes que pour les femmes.

3.2.1.3 Première prescription de mémantine

L'analyse en fonction du temps montre une évolution statistiquement significative, mais faible, mais, caractérisée par une augmentation de la proportion de première prescription par les médecins hospitaliers et les généralistes, alors que la proportion de première prescription de mémantine par les neurologues libéraux tend à diminuer.
L'âge des sujets à la première prescription varie significativement en fonction de la spécialisation du prescripteur. Il est de 78.8 ans pour les neurologues libéraux, de 79.8 ans pour les médecins hospitaliers et de 81.3 ans pour les médecins généralistes.

3.2.1.4 Prescription d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase (IAChE)

Entre juin 2002 et la première prescription de mémantine, 72.2% des sujets avaient eu au moins une fois un remboursement d'IAChE. Pour la grande majorité de ceux qui prenaient encore un IAChE au moment de la première prescription de mémantine, le traitement par IAChE n'a pas été interrompu. On ne connaît pas la durée de prescription de cette association.

---

[24] Les résultats présentés sont ceux issus du rapport de l'Inserm. Dans le dossier pour la Commission de la transparence déposé par le laboratoire, les résultats étaient résumés sur trois pages.

La comparaison entre les sujets prenant seulement de la mémantine (44.1%) à ceux traités par association (55.9%) montre des différences significatives en termes d'âge et de sexe : les sujets sous bithérapie sont plus jeunes et sont plus souvent des hommes. Les traitements par association sont plus souvent institués par les neurologues libéraux que les médecins hospitaliers ou les généralistes.

3.2.1.5 Evolution du traitement de la maladie d'Alzheimer après mise sous mémantine

Sur les 4082 sujets de l'échantillon, on dispose pour 3239 d'entre ceux qui ont été mis sous mémantine entre août 2003 et juin 2004 d'un recul moyen de 9.7 mois permettant une analyse longitudinale de leur consommation de médicaments (mémantine, IAChE et psychotropes) et la proportion d'arrêts de traitement

Parmi ces 3239 patients, 2248 (69.4%) ont bénéficié d'au moins un remboursement d'IAChE avant la mise sous mémantine et 2110 (65.1% des 3239 patients) en prenaient au moment de la première prescription de mémantine.

Pour 10.4% (n=221), la mémantine a remplacé un traitement par IAChE et pour 89.6% (n=1889), le traitement par mémantine a été ajouté au traitement antérieur par IAChE. On ne connaît pas la durée de prescription de cette association.

Au total, au moment de la mise sous mémantine, 1230 sujets (38.0%) étaient sous mémantine seule et 2009 (62.0%) sous association mémantine-IAChE.

La proportion de sujets arrêtant la mémantine pour ne prendre qu'un IAChE est stable au cours du temps (de l'ordre de 2% par mois de suivi).

Un nombre croissant de sujets arrête tout traitement de la démence au cours du temps : 11.4% à 3 mois, 14.7% à 6 mois, 16.7% à 9 mois.

3.2.1.6 Prescription de Psychotropes

Sur les 4082 sujets, 3484 (86.6%) ont eu au moins un remboursement d'un traitement psychotrope pendant la période de 2 ans : antidépresseurs (59.3% des cas), tranquillisants (56.7%), neuroleptiques (42.3%), hypnotiques (40.5%) et normothymiques (3.4%).

L'analyse de l'évolution des psychotropes au cours du temps montre une augmentation du nombre de sujets prenant des psychotropes (51% en janvier 2003 et plus de 59% en juin 2004), affectant tous les types de psychotropes.

L'analyse de cette évolution selon deux périodes (avant et après mise sous mémantine) montre qu'avant la mise sous mémantine, la consommation de psychotropes augmente progressivement au cours du temps aux environs de 60%, puis un pic de prescription de psychotropes (autour de 67%) coïncide avec la mise sous mémantine, et, par la suite, le niveau de consommation reste relativement stable à un peu plus de 60%

3.2.1.7 Hospitalisations

Sur les 4082 patients, 2262 (55.4%) ont été hospitalisés au moins une fois au cours des deux ans de suivi, soit un nombre moyen d'hospitalisations de 1.77 par sujet et une durée moyenne totale d'hospitalisation de 15.3 jours.

L'analyse du nombre d'hospitalisations doit rester prudente du fait d'un suivi « après mémantine » trop court pour analyser correctement ce critère.

L'analyse préliminaire des hospitalisations avant et après mise sous mémantine montre que lorsque l'on pondère le nombre d'hospitalisations par le temps de suivi avant et après mémantine, les résultats restent relativement identiques, à l'exception du nombre mensuel moyen d'hospitalisations qui passent de 0.70 avant mémantine à 0.94 après mise sous mémantine (p=0.0002).

La proportion de sujets hospitalisés augmente avec le temps, passant de 1.5% en octobre 2002 à plus de 3.5% en avril 2004.

L'analyse des hospitalisations en fonction de la prise de mémantine montre une proportion mensuelle de sujets hospitalisés autour de 2% environ jusqu'à environ 8 mois avant la mise sous mémantine, puis une forte augmentation jusqu'à la mise sous mémantine pour atteindre 7% de la population. Après la mise sous mémantine, il y a une diminution brutale du nombre de sujets hospitalisés, suivi d'une nouvelle augmentation.

3.3 Données complémentaires

3.3.1 Etude REAL.FR[25]

Sur les 693 patients inclus entre 2000 et 2002, 576 ont bénéficié d'une évaluation à 6 mois et 498 à 1 an. Pendant la première année de suivi, 25 patients sont décédés, 30 patients ont été placés en institution, 34 patients ont retiré leur consentement et 38 (5.5%) ont été perdus de vue. Pour des raisons diverses, 19 autres patients ont été exclus de la cohorte (problème médical de l'aidant, du patient, déménagement, etc.). Au total, 146 patients (21.1%) ont été exclus de la cohorte au cours de la première année de suivi. Par ailleurs, 49 patients ont eu un suivi incomplet.
Les sujets qui ont interrompu le suivi au cours de la première année présentaient à l'inclusion un score moyen au MMS significativement inférieur à celui des patients qui ont été suivis durant 1 an ($p=0.0064$). Leur capacité à effectuer les tâches de la vie quotidienne était également plus altérée ($p<0.001$). Globalement ces sujets étaient à un stade plus avancé de la maladie. Ces patients étaient significativement plus âgés.
A l'inclusion, 28% des patients vivaient seuls au domicile (à un an, ils étaient 26%) et le plus souvent avec un aidant (69.4% à l'inclusion et 68% à un an). Cet aidant était dans la grande majorité des cas le conjoint. A un an, environ 5% (n=25) des patients ont été placés en institution.
Environ 25% des patients suivis ont été hospitalisés au moins une fois dans l'année.
A l'inclusion, 80.8% des patients étaient déjà traités spécifiquement pour leur maladie d'alzheimer. Parmi eux, 28.7% étaient traités depuis 1 an, 28.9% depuis 3 à 12 mois et 23.2% depuis moins de 3 mois. De plus, 10.5% des patients ont débuté un traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer au cours de la visite d'inclusion. Ainsi, 91.3% des patients suivis pendant un an prenaient un traitement au début de l'étude. A 1 an, 86.8% des patients étaient traités et l'avaient été tout au long de l'année contre seulement 3.2% qui n'avaient jamais été traités et 10% qui ont été traités pendant une durée inférieure à 12 mois. Les patients de cette cohorte prenaient essentiellement des IAChE.

3.3.2 Etude PAQUID[26]

Des résultats globaux sont disponibles pour 1461 patients âgés de 75 ans au moins, au terme d'un suivi de 10 ans..
La médicalisation de cette population de sujets déments est très faible : seuls 4 sujets étaient sous IAChE, soit 2.5% des 162 sujets déments légers ou très légers à modérés et 94 sujets déments (36.2%) recevaient un autre traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel (la publication ne précise pas lequel).

Les auteurs expliquent cette faible médicalisation par le fait que l'étude a été réalisée en 1998 en Gironde et en 1999 en Dordogne, peu de temps après la commercialisation des IAChE, la faible médicalisation témoignant d'une reconnaissance encore faible de cette pathologie (bien que la prise en charge de la démence dépasse largement le traitement médicamenteux). Par ailleurs, l'information permettant de savoir si le diagnostic de démence avait déjà été porté par le médecin du patient n'était pas systématiquement recueillie et il n'était pas possible de différencier à partir des données Paquid les sujets déments connus mais « non-médicalisés » des sujets pour lesquels le diagnostic n'a pas été porté.

3.3.3 Etude des Trois Cités

Les résultats présentés sont repris dans le rapport parlementaire de 2005 sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées.

3.3.4 Etude sur la prescription des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001[27]

Cette étude a inclus 3510 patients ayant été traités par IAChE.
L'âge moyen des patients était de 78.5 ans et 67.6% étaient des femmes. Lors de la mise sous traitement, 23% des patients vivaient seuls chez eux, 64.2% en couple ou en famille et 7% en maison de retraite.

---

[25] Résultats tirés de l'article publié dans le Journal of Nutrition Health and Aging, vol.9, 2005, n°2.
[26] Ramaroson H et al., « Prévalence de la démence et de la maladie D'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte Paquid », Rev Neurol, Paris, 2003 ; 159 : 4, 405-411.
[27] Dartigues J.F., col., « Prescriptions des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001 : évaluation du respect des procédures diagnostiques et de suivi », Rev Neurol, Paris, 2005 ; 161 : 10, 957-962.

Au sujet de la répartition des traitements, 71.7% des patients recevaient Aricept®, 27.6% Exelon® et 0.7% Cognex®. Pour 54.5% des patients, un médicament autre qu'un anticholinestérasique était prescrit dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Il s'agissait essentiellement d'un antidépresseur dans 54.3% des cas, d'un neuroleptique (29.5%), d'un vasodilatateur (17.8%), d'un nootrope (12.4%), d'un antiagrégant plaquettaire (7.9%).
Une modification de traitement a concerné 15.8% des patients depuis le début du traitement. Neuf fois sur dix, les modifications ont concerné le remplacement du Cognex® par un autre IAChE, la principale cause de changement ayant été l'intolérance au traitement (62.8% des cas invoqués par les médecins) ou son inefficacité (28.9%).
Les procédures diagnostiques et les modalités de prescription étaient en accord avec les recommandations officielles : plus de 90% des patients voyaient un médecin spécialiste, l'imagerie cérébrale était réalisée dans 85% des cas et le score MMSE était compris entre 10 et 26 points pour plus de 90% des patients. Cependant, le suivi des patients est moins satisfaisant puisqu'un patient sur deux seulement a eu au moins une évaluation cognitive annuelle. Une évolution défavorable du score a été observée chez plus de la moitié des patients (avec un score au MMSE inférieur ou égal à 10 pour 6% des patients).

3.3.5 Thèse sur la « Prise en charge médicamenteuse de la démence en Gériatrie »[28]

Sur les 679 lits, 370 patients (58.8%) ont été diagnostiqués déments et inclus dans l'étude. Pour 124 patients (33.5% des patients déments), le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été posé. Par ailleurs, on a dénombré 80 démences mixtes (21.6%), 72 démences vasculaires pures (19.5%), 3 démences à corps de Lewy, 5 démences fronto-pariétales et 9 hydrocéphalies à pression normale. Pour 58 patients très évolués (15.7%), aucun bilan neuropsychologique n'a été pratiqué.
La moyenne d'âge des patients est de 85 ans et 2/3 sont des femmes.
Un diagnostic de dépression a été posé dans 118 cas (31.9%) et une épilepsie a été retrouvée dans 90 cas (24.3%). Par ailleurs, 7% des patients présentent une maladie de Parkinson et sont traités par Lévodopa.
Sur les 370 patients déments, 27% présentaient des troubles du comportement de tout type : agressivité (22%), agitation (21%), déambulation (24%), hallucinations ou délires (15%), cris (10%), opposition aux soins (8%).
Un patient reçoit en moyenne 5 médicaments différents par jour (en termes de DCI) pour sa démence et les autres pathologies chroniques (les médicaments administrés dans le cadre de pathologies aiguës n'ont pas été comptabilisés).
- Sur les 370 patients, 110 (30%) ont un traitement par IAChE (N=78, Aricept® ou Exelon®), par mémantine seule (N=32) ou associée (19 avec Arixtra® et 8 avec Exelon®, soit 7% des patients).
Les posologies journalières correspondent aux recommandations de l'AMM.
- 260 patients (70%) ne sont pas traités. Le plus souvent, le motif de non-traitement est un « stade de démence trop sévère pour entreprendre un traitement ».
Il existe une importante variabilité dans les stratégies thérapeutiques d'une unité de soins à l'autre et d'un service à l'autre.
Prescriptions de benzodiazépines
- Parmi les 370 patients déments, 64 reçoivent des benzodiazépines (17%), le plus souvent de l'alprazolam (Xanax®, N=35), du chlorazépate (Noctran®, N=16) ou de l'oxazépam (Seresta®, N=13).
L'alprazolam est régulièrement utilisé à des doses inférieures aux posologies usuelles (il est prescrit à 0.25 mg/jour pour 23 patients sur 35).
- 70 patients sont sous « benzodiazépines apparentées » à visée hypnotique (19%) : 37 sous zolpidem (Stilnox®) et 33 sous zoplicone (Imovane®)
- 7 patients reçoivent un anxiolytique autre qu'une benzodiazépine (hydroxine – Atarax® et buspirone – Buspar®)
Prescriptions de neuroleptiques
- 127 patients sur 370 sont sous neuroleptiques (34%), le plus souvent sous risperdone (Risperdal®, 37%), suclopenthixol (Clopixol®, 21%), tiapride (Tiapridal®, 14%) et cyamémazine (Tercian®, 11%)
- les neuroleptiques sont parfois associés (16 cas)
- co-prescriptions neuroleptiques et anti-Alzheimer : 39% des patients sous IAChE, 47% des patients sous mémantine et 37% des patients sous IAChE + mémantine reçoivent également un ou plusieurs neuroleptiques (34% des patients de la cohorte en reçoivent, qu'ils soient ou non traités par IAChE et/ou mémantine).

[28] Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, soutenue par CARIOU Marie, le 23/03/2006, UFR de Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé d'Angers.

- Les posologies de neuroleptiques sont le plus souvent plus faibles que la posologie minimale quotidienne recommandée
Prescription de méprobamate (Equanil®) : 71 patients (19%) reçoivent du méprobamate, parfois associé à un neuroleptique, ou une benzodiazépine. 16% des patients sous IAChE ou sous mémantine et 33% des patients sous IAChE + mémantine en reçoivent.
Prescription d'antidépresseurs : 19.5% des patients sont sous antidépresseurs, le plus souvent sous ISRS (61%).
Par ailleurs, 90 patients sont épileptiques et reçoivent un traitement le plus souvent par gabapentine (Neurontin®, 46% des cas), acide valproïque (Dépakine®, 24%) et clonazépam (Rivotril®, 10%).

3.3.6 Les anticholinestérasiques en soins de longue durée : analyse des pratiques actuelles à partir d'une étude observationnelle franco-québécoise (Vantelon C. et coll.)[29]

Parmi les 1373 patients institutionnalisés, 6% d'entre-eux reçoivent un IAChE (n=81). Cette fréquence est plus élevée à Paris (14%) (28% si l'on tient compte des ordonnances de mémantine), qu'à Montréal (5%). Les patients sont âgés de 85 ans en moyenne et 80% présentent des troubles psycho-comportementaux. La durée moyenne de traitement par IAChE est supérieure à 1.5 an et la majorité des patients reçoivent du donézépil (74%), les ordonnances de rivastigmine (8%) et de galantamine (19%) étant moins fréquentes.
Le score moyen au MMSE est de 15 poins. Plus de la moitié des patients ont une maladie d'Alzheimer modérée ou légère (MMSE > 10 points). Par ailleurs, 10 patients reçoivent un IAChE pour un syndrome démentiel sans diagnostic précis, pour 6 d'ente eux, le traitement a commencé pour des troubles du comportement.
Au total, 61% des patients ont une maladie d'Alzheimer répondant aux critères officiels d'indication. Et, en revanche, 29% des patients traités par IAChE ne répondent à aucune recommandation d'indication officielle ou consensus professionnel : patients avec une maladie d'Alzheimer très sévère, ou présentant des troubles du comportement en dehors d'une maladie d'Alzheimer diagnostiquée.

Une synthèse formelle des critères diagnostiques est présente dans 22% des dossiers ; dans 31% des cas, ces critères figurent au dossier mais de manière éparse, et dans 47% des cas, ils n'ont pu être retracés.
Parmi les patients hospitalisés depuis plus d'un an (75%), l'étude des dossiers a permis d'estimer que 48% des patients se sont aggravés (sur l'ensemble des fonctions évaluées) et que 34% se sont stabilisés dans au moins un des trois domaines, sans aggravation importante des autres fonctions. Par ailleurs, 18% des dossiers ne comportent pas suffisamment d'éléments afin de pouvoir juger de l'évolution des troubles. Une note expliquant la justification de la poursuite du traitement est présente pour 8 patients (13% des dossiers).

Bien que ce travail ait été effectué dans des centres sensibilisés, volontaires, ayant accepté les critères d'évaluation préalablement établis, cette étude a mis en évidence des insuffisances de prise en charge des patients traités lors de leur suivi, les patients bénéficiant généralement d'une évaluation initiale de qualité.

3.3.7 Analyse descriptive des patients traités par les médicaments anti-démence. Evolutions 1999/2004 en Midi-Pyrénées (Bourrel R.)[30]

Entre 1999 et 2004, la progression du nombre de patients traités a été rapide : 735 patients étaient sous traitement en 1999, 5345 en 2004. L'âge moyen est resté autour de 78 ans, le ratio femmes/hommes est passé de 2.7 à 2.3. En 1999, 82.8% des patients traités étaient en ALD (sans précision de l'ALD) ; cette proportion est de plus de 90% en 2004.

En 2004, la répartition des traitements est la suivante : 55.8% des patients reçoivent du donézépil (n=2984), 19.2% (n=1025) de la mémantine (8.6% en monothérapie et 10.5% associée à un IAChE), 19% de la galantamine (n=1016) ou de la mémantine (n=1025) et 17.6% de la rivastigmine (n=941). Aucun patient n'était sous tacrine à cette date du fait de l'apparition des IAChE de seconde génération à partir de 1998, mieux tolérés et ne nécessitant pas de contrôle biologique, et de son retrait du

[29] Vantelon C. et al., « Les anticholinestérasiques en soins de longue durée : analyse des pratiques actuelles à partir d'une étude observatonnelle francoquébécoise », La Revue de Médecine interne, 27, 2006, p. 588-594.
[30] Bourrel R., « Analyse descriptive des patients traités par les médicaments anti-démence. Evolutions 1999/2004 en Midi-Pyrénées », Médistat', n°12, 02 juin 2005 , DRSM Midi-Pyrénées

marché en 2004. Un très faible nombre de patients (0.8%) a eu un remboursement de deux IAChE : dans tous les cas, il s'agissait de substitution de traitement et non d'association.

En 2004, 86% des patients se sont vus prescrire un IAChE par des généralistes, 7% par des neurologues, neuropsychiatres ou psychiatres et 8% à la fois par un médecin généraliste et un neurologue.
Pour la mémantine, 77% des patients se sont vus prescrire ce médicament par les généralistes, 9% par les spécialistes et 14% par les deux.

Au premier trimestre 2001, 67.7% des patients avaient eu une prescription d'au moins un psychotrope. En 2004, ce sont 70.5% des patients traités par IAChE et 71.2% des patients traités par mémantine qui ont eu un psychotrope associé. En considérant les seuls IAChE, la proportion de patients sous psychotropes est restée stable depuis 2001.
La part des neuroleptiques conventionnels a diminué (15.8% en 2001 contre 10.3% en 2004) au profit des neuroleptiques atypiques (5.3% en 2001 contre 9.4% en 2004).
En 2004, 28.1% des patients sous mémantine avaient un neuroleptique associé (18.5% des patients sous IAChE), dont 15.8% par neuroleptiques atypiques.

Les traitements non psychotropes les plus souvent associés sont : les traitements à visée cardio-vasculaire (anti-hypertenseurs, diurétiques, dérivés nitrés), les antalgiques, les antiagrégants plaquettaires, les vasodilatateurs cérébraux, nootropiques, les fibrates et les statines et les anti-ulcéreux gastriques.

Entre 2001 et 2004, la proportion de patients traités par IAChE ayant eu recours à des actes infirmiers et de kinésithérapie s'est accrue, et la proportion de patients ayant eu recours à des séances de soins infirmiers et à des hospitalisations a diminué.

3.3.8 Etude des besoins de prise en charge de la maladie d'Alzheimer en Vendée[31]

Chaque médecin généraliste a suivi en moyenne près de cinq patients atteints de maladie d'Alzheimer et a vu en moyenne de un à deux nouveaux cas de maladie d'Alzheimer, au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête. Selon les déclarations des médecins généralistes, 80% des patients suivis pour leur maladie d'Alzheimer étaient traitées par un médicament spécifique anti-Alzheimer. L'âge moyen des patients était de 76.7 ans et 77.2% étaient des femmes. 27.5% des patients suivis par un généraliste vit en institution et près de trois quart à domicile.
Au cours de l'année 2004, 1798 personnes ont eu un remboursement pour un traitement médicamenteux anti-Alzheimer. 85% des patients étaient des femmes.

3.3.9 Etude de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer dans le centre de gériatrie du CHU de Nîmes [32]

L'étude a inclus 64 patients âgés de 57 à 94 ans. Le score MMSE à l'entrée des patients était supérieur à 15 points dans 29% des cas, strictement inférieur à 15 points dans 59% des cas et a été considéré comme impraticable dans 12% des cas.
Parmi les patients recevant un traitement pour la première fois, 82% étaient traités par monothérapie (Aricept 25%, Ebixa 21%, Exelon 20% et Reminyl 16%) et 18% recevaient d'emblée une bithérapie associant la mémantine à un IAChE (Aricept dans 8% des cas, Reminyl dans 7% et Exelon dans 3%).
Un changement de traitement est intervenu pour 39.4% des patients, en moyenne au bout d'un peu plus d'un an. Les raisons principales du changement du traitement ont été : l'aggravation du score MMSE dans 46% des cas (définie par la perte de 2 à 3 points par an), une perte d'efficacité des traitements donnés (33%) et les effets indésirables des traitements (21%), le plus souvent gastro-intestinaux et cardiaques pour les IAChE et neurologiques pour la mémantine.
Dans 42% des cas, les patients ont alors reçu un médicament d'une autre classe thérapeutique et dans 58%, ils ont été mis sous bithérapie.

---

[31] - Etude des besoins de prise en charge de la maladie d'Alzheimer en Vendée, DDASS, Conseil Général de Vendée, juin 2006.
[32] Ester M. et al., « Etude de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer dans le centre de gériatrie du CHU de Nîmes », poster pour le 11ème Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, Bordeaux, 1-2 février 2006.

3.3.10 Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005[33]

Les données d'utilisation des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer (IAChE et mémantine) reprennent les résultats de l'étude Paquid et des Trois Cités.
En 2001, la proportion de patients atteints de maladie d'Alzheimer et faisant l'objet d'un traitement par IAChE était de 4.9% dans Paquid et de 38% parmi les sujets de la cohorte urbaine des 3 Cités, différence de proportion pouvant être due à la différence d'âge entre les sujets des deux cohortes.
Les sujets déments les plus âgés sont moins susceptibles de recevoir un traitement par IAChE, même quand leur démence n'est pas plus sévère que celle de sujets plus jeunes et traités.
Il existe des disparités régionales : la proportion de patients varie en fonction des régions, ce qui pourrait être la conséquence d'une disparité régionale dans l'offre de soins.
La France présente la plus forte proportion de sujets traités par IAChE parmi les sujets atteints de MA, cependant, moins d'un tiers de sujets atteints de maladie d'Alzheimer seraient traités en France.

3.3.11 Etude sur les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer – Associations médicamenteuses. Coûts des prestations associées – Régime Social des Indépendants, décembre 2006[34]

L'étude des associations médicamenteuses a porté sur 30 695 délivrances pour 11 007 consommateurs d'anticholinestérasiques (soit 0.6% des assurés du Régime Social des Indépendants) et 7 614 délivrances pour 2964 consommateurs de mémantine (soit 0.2% des assurés).
Les prescriptions de mémantine sont associées dans 54.3% des cas avec un IAChE (dans 29.1% des cas avec le donépézil, 16% avec la galantamine et 9.1% des cas la rivastigmine).
Les prescriptions de galantamine sont plus souvent associées à la mémantine (17.3% des cas) que celles de donépézil ou de rivastigmine (12.3%).
Les associations médicamenteuses les plus notables avec les IAChE sont les antidépresseurs (35.1%, essentiellement les ISRS), les tranquillisants (22.2%, essentiellement à demi-vie inférieure à 20 heures), la mémantine (13.4%), les vasodilatateurs cérébraux et périphériques (12.9%), les antiparkinsoniens (6.2%), les antipsychotiques conventionnels (6%) et les antipsychotiques atypiques (4%).
Les associations médicamenteuses les plus notables avec la mémantine sont IAChE (54.2%), les antidépresseurs (33.9%), les tranquillisants (23%), les vasodilatateurs cérébraux et périphériques (22.6%), les antipsychotiques conventionnels (7.7%) et les antipsychotiques atypiques (6.2%).
Le Ginkgo biloba est associé à 6.7% des prescriptions d'IAChE et 14% des prescriptions de mémantine.
Le Tocophérol (vitamine E) est retrouvé en association pour 2.7% des prescriptions d'IAChE et pour 4.1% des prescriptions de mémantine.

4) Synthèse des résultats

- Ce travail est volontairement limité aux données d'utilisation : il n'aborde pas la prise en charge globale et le suivi des patients.
- Les données retrouvées sur l'utilisation des traitements de la maladie d'Alzheimer sont parcellaires, hétérogènes, et de qualité méthodologique le plus souvent discutable. Il existe certes des cohortes de patients français, comportant des résultats sur les patients et leur traitement, mais l'utilisation des traitements anti-Alzheimer n'a a priori pas encore été abordée comme problématique principale d'une étude.
- Au vu des données recueillies, les modalités de prescription des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer (notamment l'augmentation progressive des doses à partir du début du traitement, le respect des doses maximales) semblent en conformité avec les recommandations officielles.

[33] - Gallez C., « Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées », étude réalisée par l'Institut de santé publique d'épidémiologie et de développement (ISPED) de l'Université Victor Ségalen Bordeaux 2, Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005.
[34] Etude sur les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer – Résultats de la première partie - Associations médicamenteuses Coûts des prestations associées – Régime Social des Indépendants, décembre 2006.

- Par ailleurs, les indications de l'AMM sont globalement respectées : les traitements sont donnés essentiellement dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer (et la plupart du temps les critères du score MMSE à la mise sous traitement sont respectés).
Dans 10% à 20% des cas, ces traitements sont prescrits dans une démence **autre que la maladie d'Alzheimer**. Les dernières recommandations du Nice sur la démence[35] ne recommandent certes pas l'utilisation des IAChE pour la prise en charge des symptômes cognitifs de la démence mais indiquent toutefois que « plusieurs études ont montré que les IAChE pouvaient améliorer les symptômes non-cognitifs de la démence… » L'utilisation des IAChE dans les démences autre que la maladie d'Alzheimer peut donc être considérée, dans un certain nombre de cas difficiles à définir, correspondre aux données actuelles de la science.
- Dans une proportion non négligeable de cas, le traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer associe un IAChE à la mémantine. Les données ne permettent pas de dire quelle a été la durée de cette association, et donc de départager les « vraies » bithérapies des bithérapies ponctuelles lors de changement de thérapeutique.
Au stade modérément sévère, certains travaux[36] ont suggéré un intérêt potentiel d'une bithérapie associant IAChE et mémantine. Il n'y a cependant pas de données à moyen terme recommandant le choix d'une bithérapie ou de privilégier une stratégie thérapeutique en monothérapie. Dans la pratique, il semblerait que certains proposent une substitution sans chevauchement devant un épuisement thérapeutique attendu de l'IAChE par la mémantine, alors que d'autres privilégient la bithérapie.
- Un diagnostic de dépression est assez fréquemment associé à la maladie d'Alzheimer, et un pourcentage conséquent de patients reçoivent des antidépresseurs, le plus souvent des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.
- Les coprescriptions de neuroleptiques sont fréquentes et semblent le plus souvent le fait des généralistes.
Hormis le rapport intermédiaire sur la mémantine, dont les résultats sont à regarder avec prudence du fait d'un suivi des patients encore limité, on ne dispose que de peu de données sur l'impact des médicaments anti-Alzheimer sur la consommation des psychotropes. Cet impact reste donc toujours à évaluer.

---

[35] Dementia : Supporting people with dementia and their carers in health and social care. National Clinical Practice Guideline Number 42, National Collaborating Centre for Mental Health / Commissioned by the Social Care Institute for Excellence / National Institute for Health and Clinical Excellence (p.43)
"Up to 75% of people with dementia may be affected by non-cognitive symptoms/behaviour that challenges. They are a leading cause of distress to carers and often lead to the institutionalisation of the person with dementia. Several studies have shown that acetylcholinesterase inhibitors may improve non-cognitive symptoms of dementia; however, the cost-effectiveness of these drugs in the treatment of people with dementia with severe non-cognitive symptoms has not been established."
[36] TARIOT PN, et al., « Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil : a randomized controlled trial », JAMA, 2004, 291 (3) : 317-324 et par exemple : PARIEL-MADJLESSI S., BELMIN J., « La bithérapie est plus efficace que la monothérapie dans la maladie d'Alzheimer modérée à sévère », Rev. gériatr., 2004, vol. 29, n°6, pp. 443-445 / « Maladie d'Alzheimer : traitements médicamenteux », Dossier du CNHIM, 2005, XXVI, 3 (éditorial de Vellas B.) : « La bithérapie, plus précisément le maintien de l'anticholinestérasique en plus de la mémantine prescrite lors du passage à un stade modérément sévère, permet un maintien du bénéfice prolongé sur les troubles du comportement. ».